

سُمِّيـة المبيـدات الحشريـة

تأليف

أ. د. محمد إبراهيم عبد المجيد

أستاذ كيمياء وسُمِّية المبيدات المتفرغ

كليـة الزراعـة - جامعة عين شمس

الطبعة الأولى

٢٠١٩

رقم الإيداع ٩٦١٢ / ٢٠١٩
I.S.B.N 978-977-90-6318-8

بسم الله الرحمن الرحيم
تقديم

يعانى الإنسان على كوكب الأرض من مشكلة نقص الغذاء حيث يصل عدد سكان الكرة الأرضية الآن حوالي٦،٥ مليار نسمة ومن المتوقع أن يصل إلى حوالي١١،٥ مليار نسمة عام٢١٠٠. وللأسف الشديد هناك علاقة سلبية بين زيادة معدل التعداد البشرى ووفرة الغذاء خاصة في الدول النامية التى تمثل٨٠٪ من التعداد العالمي. وفى ظل حاجة الدول النامية الملحة إلى مكافحة الآفات حماية للمحاصيل خاصة الغذائية قد تتجاهل في كثير من الأحيان أمان وسائل وقاية النبات سعياً وراء تحقيق إنتاج غذائي يفي بحاجات البشر. وفى هذا الصدد أشارت منظمة الأغذية والزراعة التابعة للأمم المتحدة إلى ضرورة مضاعفة حجم الإنتاج الزراعي في الثلاثين عاماً القادمة حيث يعانى٤٠٪ من سكان العالم من نقص الغذاء ومن الجدير بالذكر أن حوالى٣٠ مليون نسمة يموتون سنوياً نتيجة الجوع. القضية المثارة الآن هي كيفية تحقيق الإستخدام الفعال والآمن للمبيدات الكيميائية مع تنامي حجم التجارة العالمي للمبيدات إلى أكثر من عشرة أضعاف منذ الحرب العالمية الثانية حيث بلغ حجم المستهلك حوالي ٥ مليون طن سنوياً بما قيمته أكثر من ٥٠ مليار دولار منهم ٨٥٪ في قطاع الزراعة.

قدرت منظمة الصحة العالمية عام ١٩٨٥ تعرض حوالي٣ مليون نسمة للتسمم الحاد بالمبيدات سنوياً يموت منهم حوالي٢ مليون نسمة. وفى عام١٩٩٠ قدر هذا العدد بحوالي٢٥ مليون حالة تسمم حاد نتيجة تعرض العاملين في الدول النامية للمبيدات الكيميائية سنوياً. وعلى الرغم من إستهلاك الدول النامية لحوالي٢٥٪ من جملة الإنتاج العالمي للمبيدات إلا أن حالات الموت نتيجة التسمم بالمبيدات فى هذه الدول تصل إلى٧٥٪ من الإجمالي العالمي. وفى هذا الصدد أشارت منظمة العمل الدولية فى تقريرها الصادر عام ١٩٩٦ إلى الأخطار الناجمة عن المبيدات فى القطاع الزراعي وقدرت نسبة هذه الأضرار بحوالي١٤٪ من جملة الأضرار المتوقعة. ولا يمكن أن نغفل خطورة وضرورة ا لتخلص من المبيدات الرواكد أو المهجورة والتى تمثل خطراً هائلاً ومستمراً حيث قدر إجمالي هذه المبيدات الرواكد فى قارة إفريقيا وحدها بحوالي١٠٠ ألف طن (إجمالي إستهلاك هذه القارة من المبيدات الكيميائية لا يزيد عن٦٪من الإستهلاك العالمي) وتحتاج إلى ما يزيد عن٥٠٠ مليون دولار حتى يمكن التخلص منها بطريقة سليمة وآمنة.

مع الإستخدام المكثف للمبيدات الكيميائية واجه العالم كوارث بالغة الضراوة أبرزها التأثيرات السامة للمبيدات على صحة الإنسان سواء بطريق مباشر أو غير مباشر وعلى المدى القصير أو الطويل وتقدر إجمالي تكاليف المبيدات على الصحة العامة والبيئة في الدول النامية بما قيمته ١٠٠ مليار دولار.

وعموماً تعانى إدارة المبيدات فى الدول النامية قصوراً حاداً فى بعض جوانبها خاصة ما يتعلق بسبل تقليل المخاطر الصحية والبيئية ونادراً ما يتوفر لدى المستخدم النهائي التدريب الكافي وسبل الوقاية اللازمة لتقليل أخطار السمية المحتملة من التداول أو التعرض للمبيدات. ومن الجدير بالذكر أن الإستخدام الآمن يعتبر من الأمور الملحة التى يجب أن توضع فى الإعتبار عند إتخاذ قرار

إستخدام المبيدات ولابد أن تتوافر كافة الظروف لتحقيق هذا الغرض. وقد يكون الإستخدام الآمن أكثر ضرورة وأهمية من الإستخدام الفعال حماية لصحة الإنسان وكافة الأنظمة البيئية المحيطة.

مما سبق يتضح أنه من الضروري دراسة علم السمية الذي يختص بطبيعة وخصائص وتأثيرات السموم ويتضمن ذلك مجمل الدراسات على طرق فعل وتمثيل وإخراج السموم. مع أهمية الدراسة التفصيلية لسمية المبيدات خاصة المبيدات الحشرية للتأكد من أمان المبيد على الإنسان والحيوان وكافة الأنظمة البيئية.

وعموماً يساعد علم السمية على البحث عن وسائل علاجية للتسمم الناجم عن الحوادث وإيجاد تفسير منطقي لفعل السموم وتأثيراتها الجانبية على الحيوانات النافعة والإنسان وإمكانية وضع أساس منطقي لتطوير إنتاج مركبات مفيدة إضافة إلى المساعدة على معرفة الكيمياء الحيوية وفسيولوجيا الحيوانات تحت الظروف الطبيعية وغير الطبيعية. ويعتبر علم سمية الحشرات جزء من حقل واسع يطلق عليه علم العقاقير. ومن أهم فروع علم السمية ما يطلق عليه السمية البيئية وهى تعنى إنعكاس وجود تأثير الملوثات على تركيب ووظيفة النظم البيئية. وتتضمن مكوناته مجالات متعددة الأنشطة والتخصصات العلمية ويعطى معلومات أساسية عن البيولوچى والكيمياء والرياضيات والطبيعة موضحاً أهميتها وضرورتها.

من وجهة نظر علماء التوكسيكولوچيا البيئية لا يمثل إختفاء المبيدات الحشرية فى تركيبها الأصلي نهاية المشكلة وهل يعنى هذا الإختفاء تحلل أوإنهيار حقيقي للمواد الكيميائية الضارة أو إنتقال المبيد إلى منطقة أخرى ومدى إمكانية التراكم الحيوي فى النظم البيئية أو تحول هذه المبيدات إلى نواتج تمثيلية أكثر سمية من المركب الأصلي وجميعها أمور في غاية الأهمية لإيضاح سلوك المبيدات فى النظم البيئية المختلفة. وعموماً لا يمكن إغفال دور العوامل الطبيعية كمحددات لخصائص متبقيات هذه المبيدات في النظام البيئي الشامل.

يتضمن هذا الكتاب عشرة فصول إضافة إلى فصل المصطلحات العلمية حيث يختص الفصل الأول بمقدمة عن علم السمية- الفصل الثاني يشمل التقييم التوكسيكولوچى للمبيدات الحشرية- الفصل الثالث يتضمن طرق فعل المبيدات الحشرية ويختص الفصل الرابع بتمثيل المبيدات الحشرية ويشمل الفصل الخامس الدراسات التوكسيكولوچيا في الحشرات أما الفصل السادس فيهتم بديناميكية المبيدات الحشرية فى جسم الحيوان. كما يختص الفصل السابع تأثيرات مبيدات الآفات على الحياة البرية. كما يتضمن الفصل الثامن مجمل الأضرار التي تسببها المبيدات الحشرية على الإنسان والحيوان خاصة على المدى الطويل. أما الفصل التاسع فيضم رؤية موضوعية عن علاقة المبيدات والسرطان بينما يشمل الفصل العاشر قائمة المصطلحات.

أتمنى من العلى القدير أن يكون هذا الكتاب إضافة للمكتبة العربية في عالم المبيدات.

وعلى الله قصد السبيل

المؤلف

أ.د. محمد إبراهيم عبد المجيد

المحتويات

الفصل الأول
مقدمة عن علم السمية
TOXICOLDGICAL ASSAY OF INSECTICIDES

أولاً : مقدمة

ثانيًا : تاريخ علم السمية

ثالثًا : تاريخ السمية

رابعًا : قائمة المراجع

الفصل الأول
مقدمة عن علم السمية
INTRODUCTION OF TOXICOLOOY

أولاً : مقدمة INTRODUCTION

علم السمية Toxicology هو واحد من أقدم فروع علم العقاقير Pharmacology. ويعتقد أنه يمثل علم المواد السامة المؤثرة على حياة الإنسان وبالتالي يمثل هذا الفرع نوع من العلوم الطبية. في عام ١٩٥٩ أقترح كل من DuBois، Geiling التعريف التالي "علم السمية Toxicology هو الفرع من العلوم الطبية الذي يهتم بطبيعة Nature وخصائص Properties وتأثيرات Effects وإستكشاف Detection السموم Poisons ويتضمن هذا التعريف الدراسات على تمثيل Metabolism وإخراج Excretion السموم.

فى السنوات الحديثة زادت أهمية أحد فروع هذا العلم وهو علم السمية البيئية Environmental Toxicology. وقد تنامي أهمية هذا الفرع مع الإستخدام الهائل للكيميائيات الصناعية والمبيدات والمصادر الطبيعية ومع التعرض المكثف للمناطق الحضرية والزراعية والبيئات المائية وكذا مع التحذيرات الضخمة لأضرار هذه الكيميائيات على الحياة البرية والحيوانات الأليفة والإنسان.

من الجدير بالذكر أن الإعتبارات التقليدية لعلم السمية من حيث الأضرار على الإنسان وحيواناته الأليفة كانت الشغل الشاغل فيما مضى. وحديثاً إستحدث علم السمية الصناعية Industrial Toxicology ويختص أساساً بأمان العاملين في قطاع الصناعة وإلى حد ما بالأفراد التى قد تتعرض عن طريق الحوادث لكميات كبيرة من هذه السموم الصناعية. وتحت مظلة علم السمية البيئية قام علماء التوكسيكولوجى بدراسة كافة الأنظمة الحيوية مثل الحياة البرية والإنسان والحيوانات الأليفة. إمتدت الدراسات الخاصة بالتمثيل والنقل والانتقال والتحول الطبيعي الكيميائى...إلى أخره لتشمل الإطار الكلى للنظم البيئية والبيئات الطبيعية والكتلة الحيوية حتى البيئة بوجه عام وذلك على المستوى العالمي. على الرغم من هذه الجذور إلا أن علم السمية البيئية يعتبر إلى حد ما من الفروع الحديثة حيث يمتد تاريخه منذ عام ١٩٦٢وهو عام الربيع الصامت Silent Spring– الكتاب المشهور للسيدة راشيل كارسون.

المواد الكيميائية الزراعية ذات التأثير المميت على الحياة Biocidal والتي تعرف بمبيدات الآفات Pesticides هى أكبر مجموعة من المواد السامة وتشمل مبيدات النيماتودا Nematocides ومبيدات القوارض Rodenticides ومبيدات الحشائش Herbicides والمبيدات الفطرية Fungicides. وتعتبر المبيدات الحشرية Insecticides (تشمل معها المبيدات الأكاروسية Acaricides والمبيدات النيماتودية Nematocides) أكبر مجموعة تندرج تحت مبيدات الآفات. وكما فى حالة المواد ذات النشاط الحيوي الأخرى تم تطوير المبيدات الحشرية من خلال الطرق التجريبية Empirical methods

عن طريق تقييم عدد لا حدود له من المركبات التى لها القدرة على قتل الكائنات الحية وليس من خلال الإعتبارات المنطقية التي ترتبط بخصائص المركب وخطوات استخدامه. تظهر أهمية إستخدام المبيدات الحشرية ضرورة دراسة خصائصها مع علاقة طبيعة الحشرات والمشاكل الناجمة عن الآفات الحشرية فى قطاعى الزراعة والصحة العامة.

يختلف علم سمية المبيدات الحشرية عن المحور الأصلي وهو علم السمية الطبي Medical Toxicology في أنه لا يتضمن التشخيص الإكلينيكي أو علاج الإنسان المريض الذي يتعرض للمبيدات الحشرية. ولو أن علم سمية المبيدات الحشرية Insecticide Toxicology يتضمن الجهود الخاصة بتقدير مستويات الأمان Tolerence Levels في الإنسان كما يختص بوضع أساس للسمية الإختيارية Selective Toxicity التي تتضمن قتل الحشرات دون التأثير على الثدييات. وفى هذا الصدد هناك تداخل بين علم سمية المبيدات الحشرية وعلم السمية البيطري Veterinary Toxicology حيث أن الأخير يشمل تأثير مبيدات الآفات على الحيوانات الأليفة. وقد أشار Radeleff عام (١٩٦٤) إلى أن علم السمية البيطري يوفر للبيطريين معلومات خاصة عن السموم المؤثرة على الثدييات والطيور والذي يعمل الإنسان على الحفاظ عليها لتحقيق دخل إقتصادى أو تحقيق متعة شخصية له و تؤدى المواد التي إن وجدت فى منتجات الحيوان إلى الإضرار بالإنسان عند استهلاكها. وبمعنى آخر فإن علماء السمية البيطرية معنيون بأي مواد سامة قد تلامس الحيوانات المستأنسة مثل علماء السمية الطبية المعنيون بتأثير السموم على الإنسان وتندرج تحت هذه السموم مبيدات الآفات.

على الجانب الآخر فإن علماء سمية المبيدات الحشرية معنيون بأي كائن حي قد يتأثر بالمبيدات الحشرية. ويندرج فى دائرة الإهتمام ميكانيكية فعل هذه السموم وكذا الإختلافات فى الفعل التثبيطي ومصير عمليات التمثيل فى مختلف الكائنات الحية والتى تظهر درجات مختلفة من السمية. بمعنى آخر فإن علم سمية المبيدات الحشرية هو إتجاه مبنى على دراسة مجموعة معينة من الكيميائيات السامة أكثر من دراسة تأثيراتها على مجاميع محددة من الحيوانات.

علم السمية البيئي Environmental Toxicology هو إتجاه أكثر إتساعاً. ويمكن أن يقسم هذا المجال تبعاً للمركبات والمواد التي يشملها: فهناك علم السمية البيئي لمبيدات الآفات أو الملوثات الصناعية أو المبيدات الحشرية أو الملوثات الدقيقة Microcontaminants. ولو أن علم السمية البيئي

يمتد فى نفس مسار علم السمية الطبي فى إهتمامه بتأثيرات السموم على مجموعة محددة (المرضى Patients) فى مختلف الأنظمة البيئية. وقد جذب هذا المجال إهتمام علماء بيئة الحياة البرية - سمية مبيدات الآفات- العقاقير- السمية الطبية- كيمياء المياه- الكيمياء التحليلية- علوم الغذاء- علوم التربة وغيرها من حقول المعرفة ذات العلاقة. وعليه فإن علم السمية البيئية هو خليط من مجموعة مختلفة من الفروع العلمية ويحتاج لممارسته مجموعة من المعارف الخاصة بعلوم الكيمياء والكيمياء الحيوية والفسيولوجى ودراسة العقاقير وعند الضرورة يستكمل بمعرفة علوم الطبيعة والرياضيات والبيئة وغيرها من المعارف التي يحتاجها عالم التوكسيكولوجى لحل المشاكل.

هناك عاملان هامان لتحديد مجال السمية البيئية لمبيدات الآفات. الأول يختص بأنه ضمن الملوثات البيئية حيث تتمتع مبيدات الآفات بالتماثل في كونها توجد بكميات قليلة للغاية والثاني أن تأثيراتها تتركز على الأنظمة الحيوية. أي كان مستوى التدريب الأولى فإن عالم السمية البيئية وخاصة عالم سمية المبيدات الحشرية يجب أن يتدرب على معرفة السموم ويجب أن يكون لدية قاعدة من المعرفة عن كيفية تداخل مستويات منخفضة من المبيدات الحشرية مع الكائنات الحية وكيفية تفاعل هذه الكائنات مع هذه الكيميائيات ومن الأهمية بمكان دراسة كيفية تعرض الحيوان للتسمم.

تاريخ السم

يمتد تاريخ السم إلى ما هو أبعد من ٤٥٠٠ سنة قبل الميلاد. استخدم البشر السموم عبر تاريخهم لأهداف شتى، ولكن من حيث الإجمال استعمله البشر كسلاح أو مضاد للسموم أو علاج طبي. كان للسم دور في تقدم الكثير من الفروع العلمية منها علم السموم والتقنية.

تم إكتشاف السم في العهود الغابرة من الزمن وقد استخدمته القبائل والحضارات القديمة كأداة للصيد لتسريع إماته الفريسة- أو العدو- والتأكد من ذلك وهكذا بدأ هذا الاستعمال بالتطور فقام البشر القدماء بصناعة أسلحة مصممة خصيصاً لزيادة فاعلية السم وفى فترة متأخرة من التاريخ وفى عهد الإمبراطورية الرومانية خصوصاً استُعمل السم بشكل واسع لتنفيذ عمليات الإغتيال وردت الإشارة إلى حادثة تسميم على وجبة عشاء أو في مشروب في حدود عام ٣٣١ قبل الميلاد ثم أصبح هذا الفعل شائعاً وقد سُجلت ظاهرة التسميم بالمواد المميتة في كل الطبقات الإجتماعية حتى طبقة النبلاء فقد كانوا يستخدمون هذه الطريقة للتخلص من غير المرغوب بهم من معارضيهم السياسيين أو الإقتصاديين.

في القرون الوسطى كان السم هو الطريقة الشائعة للقتل، ومع ذلك ظهرت الكثير من طرق العلاج لأشهر السموم في تلك الفترة. وهذا ساهم في توفر السموم وإتاحتها لكل أحد فدكاكين العطارين كانت تبيع مختلف الأعشاب الطبية وهذه الدكاكين كانت مفتوحة للجميع وهكذا فإستخدام السم لأغراض القتل والشر بعد أن كان المفروض استعماله للعلاج والشفاء من بعض الأمراض وفى نفس الفترة تقريباً قام العرب في الشرق الأوسط بتطوير سم الزرنيخ الذي هو سم شفاف وعديم الرائحة الأمر الذي صعَب اكتشاف السم كثيراً ولا يزال هذا السم الوبائي منتشراً في بعض الأجزاء من قارة أسيا إلى يومنا هذا.

وعلى مر القرون تزايدت عمليات التسميم الضارة وتنوعت أشكالها وفى ذات الوقت وبشكل متواز تقدمت أيضاً طرق علاج هذه السموم وقد قلت ظاهرة القتل بالسم فى عالمنا الحديث بالقياس. وبدلاً من ذلك تنامي القلق من التسمم العرضي الناشئ من استعمال المواد الصناعية وتناول بعض المنتجات اليومية.

وفى عصرنا الحالي زادت استخدمات السموم لأهداف بناءة حيث يوظف السم الآن في صناعة المبيدات الحشرية والمطهرات ومحاليل التنظيف والمواد الحافظة إلا أنه مع ذلك لا يزال يُستخدم كوسيلة للإصطياد فى بعض الأطراف من البلدان النامية بما فى ذلك أفريقيا وأمريكيا الجنوبية وأسيا.

ثانياً: تاريخ علم السمية HISTORY OF TOXICOLOGY

أشار العالم Repetto عام (١٩٩٧) بأن نبات الخشخاش يعتبر من أوائل المواد السامة التي استغلها الإنسان وقد تأكد ذلك من العثور على ثمار هذا النبات في مخلفات العصر البرونزي (منذ ما يزيد عن ٣٥٠٠ سنة قبل الميلاد). وقد أوضحت الدراسات التي قام بها علماء الآثار إلى أن إستخدام السموم يرجع إلى العصر الحجري حيث كان الإنسان الأول يعامل حواف الرماح والأسهم بالعديد من المواد السامة حتى تساعده في عمليات الصيد والقنص. كما كانت هناك بعض القبائل التى استخدمت سموم الثعابين والعناكب السوداء.

في القرن السابع عشر أكتشف أحد علماء المصريات وجود برديات تشير إلى إستخدام السموم مثل الرصاص والأنتمونيا والنحاس. كما أشارت بعض البرديات إلى بعض التوصيات لعلاج حالات التسمم. كما أستخدم القدماء المصريين بصل العنصل لمكافحة القوارض. كما قام اليابانيون القدامى بإستخدام مستخلصات نبات البيرثريم لمكافحة الحشرات. أوضحت الحضارة اليونانية (٣٧١ سنة قبل الميلاد) معرفة الإنسان بالسموم وإستخدامها ضد الأعداء. ومن أشهر العلماء العرب الذين تناولوا موضوع السموم أبن سينا. وفى هذا السياق ظهرت في القرون الوسطى كتابات عن جرائم التسمم وإمكانية

التعرف عليها من خلال بعض الملاحظات على جثة المعرض للتسمم وقد كانت المركبات الزرنيخية من أشهر المركبات المستخدمة لإحداث جرائم التسمم. كما قام الصينيون القدامى بتقديم جرعات غير مميتة من الزرنيخ لأولياء العهد قبل أن يصبحوا ملوكاً وذلك حتى يمكنهم إكتساب المناعة ضد المركبات السامة.

بداية من القرن الخامس عشر بدأ العثور على مخطوطات تثبت إهتمام الإنسان بالنواحي العلمية حيث ظهر عام ١٤٧٢ كتاب للمؤلف فيرناندو بانزيتى وقد أشار فيه إلى ملاحظة العالم أورنالدو دى فيلانويفا بوجود علاقة بين التسمم وطرق تناول المواد المسببة له وكذا وقت التعرض. وفى عام ١٥٩٢ ظهر كتاب آخر عن أنواع السموم ثم تلي ذلك إصدار كتاب « السموم وحالات التسمم » للعالم جيرونيمو ميركو. وخلال القرن السادس عشر أجرى العالم هوهنهايم دراسات حول الإيثير حيث تضمنت هذه الدراسات ماهية الجرعة وقد أشار إلى إمكانية تناول سموم معينة بجرعات محددة لتعمل كعقاقير ونظراً لأهمية هذه الدراسات فقد منح هذا العالم لقب Paracelsus (معناه قريب من السماء).

قام العالم الإنجليزي بتر لاثمان في القرن التاسع عشر بالإشارة إلى أن الأدوية والسموم أحياناً تكون من نفس المواد التي يتم تناولها ولكن بهدف مختلف. كما أشار العالم زاكيس فى كتابه الطب الشرعي إلى قيمة وكمية السموم التي يمكن تواجدها في الجثث وأوضح أهمية إمتصاص السم بالجسم حتى يحدث تأثيره وقد ظهر خلال هذه الفترة كتاب بعنوان (طب الأمراض والسمية) للعالم Stenezel. ويعتبر العالم أورڤلا Orfila من أهم مؤسسي علم السمية في العصر الحديث حيث قام بتأليف كتاب (علم السمية العام) حيث أشار فيه إلى علاقة التسمم بعلم الفسيولوجى وعلم الأمراض والطب الشرعي. كما قُام العالم Ramazzini بنشر أحد مؤلفاته عن أمراض العاملين والذي أوضح فيه الظروف الصحية والأمراض التي يتعرض لها العاملين بالمناجم والصيادلة وعمال الدهانات والمزارعين وغيرهم.

ويعتبر عام١٧٩٠م نشأة علم التلوث البيئي حيث أشار Lorite إلى أحد الأضرار التي تؤثر على الصحة العامة من خلال وجود المصانع بالقرى. وفى عام١٨٧٤ أشار العالم Rabuteau مع غيره من العلماء إلى ما يسمى بالكيمياء الشرعية حيث تعرض لطرق التحليل الكيميائي للسموم.

نشأ علم السمية التشريعية عام١٧٧٠ حيث قام العالم Scheele بإكتشاف طريقة تمكنه من الكشف عن وجود الزرنيخ في أحشاء الضحية وكذا في مواد الغذاء وسبل إزالته بغرض تقليل سميته. ثم تلاه العالم Marsh عام١٨٣٠ بتطوير الطريقة التى تم إستخدامها كدليل يتم الإستعانة به فى محاكم القضاء لأول مرة عام١٨٤٢. كما قام العالم Orfila بتطوير العديد من التجارب التى تمكن من التعرف على السموم وتقسيمها إلى مجاميع كما تعرض للصفات الطبيعية والكيميائية والفسيولوجية وأعراض التسمم وسبل العلاج. كما قام هذا العالم بإستخدام الحيوانات فى التجارب وفحص الأحشاء والأعضاء وتحليل الأنسجة بعد موتها نتيجة التعرض للسموم. ومن أهم ما توصل إليه هذا العالم هو قدرة السموم على التراكم فى الأنسجة. وعموماً فإن مؤلفات هذا العالم تمثل حجر الأساس في تطوير علوم السموم.

وعموماً فإن جموع المختصين بعلم الفارمالوجى والفسيولوجى ركزوا دراستهم على نظرية العالم Paracelsus حيث أشاروا إلى إنه من الضروري معرفة كيفية نفاذ السم داخل الكائن الحي والمسارات التي تشكلها هذه السموم. كما تم الإشارة إلى ضرورة معرفة نظام إنتشار السموم في البيئة الداخلية للجسم لإستكمال ما أشار إليه Orfila من مرور السموم بالجهاز العصبي إلى الأعضاء المختلفة بنظام إختيارى معين يرجع إلى خصائص المادة السامة.

تمكن العالم Wood عام ١٨٢٤ من معاملة العديد من حيوانات التجارب من خلال الحقن. كما توصل العديد من العلماء عام (١٨٧٢) إلى إيضاح مسار النقل لبعض المركبات داخل جسم العديد من الكائنات الحية وما تحدثه تلك المركبات من عمليات تنشيط أو هدم. كما تم التوصل إلى معرفة العلاقة بين الجرعة والإستجابة حيث أشار العالم Trevan إلى مفهوم الجرعة السامة – الجرعة المميتة – الجرعة النصفية المميتة، كما تم التوصل إلى مفهوم أقل جرعة مميتة بواسطة العالم

Lucchelli. ظهر بعد ذلك فرع جديد من علم السمية وهو السمية الإكلينيكية وهو ما أشار إليه كل من Boyland، Goulding عام ١٩٦٨ في كتابهما عن الإتجاهات الحديثة لعلم السمية.

ظهر علم السمية الصناعية عام ١٩٢٩ من خلال الكتاب الذي أصدره كل من Soler، Oliveras تحت عنوان (العناصر الصحية للصناعة) كما ظهر في روسيا عام ١٩١٧ فرع من الطب يسمى طب العمل. وفى أسبانيا عام١٩٤٧تم تقسيم الأمراض المهنية تبعاً لقواعد طبية وتشخيصية متعلقة بطبيعة الضرر.

ثالثاً: حوادث التسمم

هناك العديد من الحوادث أو الكوارث البشرية التي حدثت بفعل حوادث التسمم والتي نتجت عنها مئات الضحايا من القتلى والمصابين. وفيما يلي قائمة عن بعض حالات التسمم التي حدثت على مدار القرن العشرين (هذه القائمة عن كتاب سمية المبيدات والمعادن للزميل الفاضل الدكتور علاء الدين بيومي عبد الخالق) (جدول١-١).

جدول (١-١) قائمة بأشهر حوادث التسمم التي حدثت في أماكن متفرقة من العالم في القرن العشرين (نقلاً عن Repetto, ١٩٩٧)

الفترة الزمنية	المكان	الحادثة
١٩٢٩-١٩٣١	الولايات المتحدة الأمريكية	تسمم عام لأكثر من ٢٠٠ ألف شخص بما عرف بعد ذلك باسم (شلل جينبرا) وكان السبب هو مركب tricresol –O- phosphate الذي كان يستخدم في تحضير مستخلص الجينبرا.
١٩٣٧	الولايات المتحدة الأمريكية	تم تسويق وإستخدام مركب Sulphonilamide بتركيز١٠٪ في مذيب الإيثيلين جليكول من أجل علاج مرض إلتهاب البلعوم الذي تسببه أحد أنواع البكتريا من نوع ***Streptococcus*** وذلك دون إجراء دراسات تقييم درجة الأمان لهذا المركب. أدى ذلك المركب إلى وفاة ١٠٧ أشخاص كان أغلبهم من الأطفال وبناءً عليه فقد قام المحتكر بالتصنيع بالانتحار.
١٩٥٣	اليابان (مدينة باهيا من جزيرة ميناماتا)	إنتشار حالات الشلل للأعصاب الحركيةِ المؤدى للموت والذي عُرف بمرض ميناماتا. حيث أصيب ١٦٩ شخصاً (تم تسجيلهم رسمياً) وأكثر من١٢٠٠ شخص تم إصابتهم بدرجات متفاوتة. كان السبب هو ميثيل الزئبق الذي تم تراكمه بالأسماك التي تعتبر الغذاء الرئيسي للشعب الياباني. وكان مصدر وصول ذلك المركب المعدني للأسماك هو تلوث مياه الأنهار بالمخلفات الصناعية للزئبق سواء العضوية وغير العضوية والتي تم إنتقالها من خلال القشريات البحرية في صورة ميثيل الزئبق المحتوى على الكبريت. تم تغذية الأسماك على تلك القشريات وبالتالي تم تحويل المركب الأخير إلى زئبق الميثيل السام.
١٩٥٦	العراق	إنتشار حالات التسمم على نطاق كبير كنتيجة لإستهلاك دقيق القمح الذي سبق معاملته بالمبيد الفطري (ethylmercury -*p*- toluensulphonilide)

١٩٧١	العراق	تسمم ٦١٤٨ شخصاً نتج عنهم ٤٥٢ حالة وفاة نتيجة لتناول حبوب القمح التي سبق معاملتها بالمبيدات الفطرية الزئبقية العضوية.
١٩٥٩	المغرب	تسمم٢٠٠٠ شخص بحالات من الشلل نتيجة إستهلاك زيت طعام سبق غشه وخلطه بأحد المواد المستخدمة فى تشحيم الطائرات والذي كان يحتوى على خليط من مركبات الكريزول السامة وكانت بالتحديد ٢,٣) and ٤-Cresil-O-phosphates)
١٩٦٠	هولندا	تم تسجيل ١٦٢٥٠ حالة تسمم بالرغم من أن عدد الحالات المتأثرة فاقت٥٠ ألف شخص وذلك كنتيجة للإصابة بمرض الزبدة وهو أحد أمراض الدم. وقد نشأ ذلك المرض كنتيجة لإستخدام أحد المواد الاستحلابية التجارية والمكونة من إستر لحمض الماليك والجليسرين وذلك في صناعة السمن النباتي.
١٩٦٠	الولايات المتحدة الأمريكية	شوهدت حالات تسمم في صورة شلل بسبب إستهلاك الزبدة التي تم تغليفها بورق بلاستيك تم معاملته أثناء التصنيع بمادة (O-cresilphosphste) والذي تم إمتصاصه بالزبدة.
١٩٦١	ألمانيا وبعض الدول الأوروبية	تم ولادة أكثر من عشرة آلاف طفل بتشوهات كبيرة في الأطراف كنتيجة لتناول الأمهات فى الشهور الأولى للحمل (من الثالث وحتى السادس) دواء طبي وهو الثاليدوميد وبغرض إستخدامه مُسكن للآلام. وقد أدت الكارثة إلى إستنتاج أن حاجز المشيمة (أحد الوسائل الدفاعية) لم تكن كافية، مما أدى إلى ضرورة إدخال دراسات تشوه الأجنة كجزء إجبارى على الحيوانات المعملية من أجل الحصول على تشريع لتداوله. الأمر الذى نتج عنه تقرير بتقليل تعرض السيدات أثناء الحمل إلى أي نوع من المواد الغريبة.
١٩٧١	الولايات المتحدة الأمريكية	تسجيل عدد هائل من ظهور حالات من أورام المهبل لفتياتٍ تتراوح أعمارهن من١٤-٢٢ سنة كانت أمهاتهن يتناولن عقاراً يُسمى [diethylestylbestrol (DES)] وذلك أثناء الشهور الثلاثة الأولى من الحمل.
١٩٧١	جمهورية مصر العربية	ظهور العديد من حالات التسمم في المزارعين وكذلك العديد من حالات الشلل في النصف الخلفي لحيوانات الجاموس والأبقار بسبب مبيد الفوسفيل وما أحدثه من تأثير سمى عصبي متأخر.
١٩٧٠-١٩٨٠	كوستاريكا	أكثر من ١٥٠٠ مزارع من الذين يقومون بزراعة الموز أصيبوا بالعُقم المستديم المصاحب للصدمات النفسية بعد إستخدامهم لمبيد النيماتودا [chloropropane (DBCP-٣-dibromo-١,٢)]. وقد تم إثبات ذلك من خلال العلاقة بين المرض وزمن التعرض للمبيد.
١٩٧٦	إيطاليا	تسمم أكثر من٥٠٠٠ شخص فيما بين حالات خطيرة وحالات أخرى تم بها إجراء عمليات الإجهاض نتيجة لتسرب أحد مشتقات الدايوكسان (tetrachlorodibenzene-p-dioxine) من أحد مصانع الأدوية.

١٩٧٧	الهند	ظهور٢٦٨,٠٠٠ حالة تسمم عصبى نتيجة لتناول وإستهلاك دقيق لبعض البذور النباتية التي سبق معاملتها بالمبيد الفطرى (Hexachlorobenzene).
١٩٧٨	إسبانيا	حوالى٢٠٠حالة تسمم نتيجة إستهلاك مشروب النبيذ الذى سبق معاملته بزرنيخات الصوديوم بدلاً من سترات الصوديوم من أجل التغلب على الطعم الحامضى.
١٩٨١	إسبانيا	(أعراض التسمم بالزيت)، هذا ما تم تعريفه من جهة منظمة الصحة العالمية بعد تسجيل أكثر من٢٤٣٩٦ حالة تسمم (بينهم ٥٨٤ حالة وفاة) بعد تناولهم لزيت تم إستخلاصه من نبات اللفت. ذلك الزيت قد سبق معاملته بأحد مشتقات الإنيلين أثناء عمليات الإستخلاص. وقد إشتملت أعراض التسمم على كل من الرئتين مروراً بالجلد وتنتهى بضمور العضلات.
١٩٨٤	الهند	مأساة بوبال، هذا ما تم تسمية ما حدث من حالات تسمم لأكثر من٢٠٠ ألف شخص، بينهم٢٠٠٠ حالة وفاة بسبب تسرب المركب (methylisocyanate) من أحد المصانع الخاصة بتصنيع الكيماويات الزراعية. وقد أكتشف بعدها أن الغاز يُسبب تهيجات للأغشية المخاطية للعين والجهاز التنفسي نتيجة لتحلله وإنفراد أيون السيانيد.
١٩٨٧	الأرجنتين (مدينة أولافاريا)	تسمم حاد لما يقرب من٧٢٠ شخصاً تناولوا لحوماً من الماشية التي سبق معاملتها بأحد المبيدات الزرنيخية (زرنيخات الصوديوم) من أجل حمايتها من الحشرات اللادغة.
١٩٩٢	أوروجواى	تم تسجيل ١١٨ حالة تسمم معوي وكلوي بعد تناول برومات البوتاسيوم كمادة إضافية (تزيد من اللون الأبيض) والتي كان يتم إستخدامها في المخابز ومحلات الحلوى
١٩٩٢	إسبانيا (مدينة أليكانتى)	تسمم١١٦ حالة بينهم ٦ حالات وفاة وذلك من عمال أحد مصانع الأنسجة أثناء عمليات رش للصبغات بالمسدسات الهوائية. وقد تركزت أعراض التسمم في قصور بالعمليات التنفسية.

رابعاً: قائمة المراجع

1. Bevenue, A., and Y. Kawano (1970). *Residue Rev.* 35:103.
2. Bottrell, D. G., and R. F. Smith (1982). *Environ. Sci. Technol. 1982:282A.*
3. Croft, B. A., and S. C. Hoyt (1978). *Environ. Entomol. 7:267.*
4. DuBois, K. P., and E. M. K. Geiling (1959). *Textbook of Toxicology. Oxford University Press, Oxford, 302 pp.*
5. ***fedral Register*** (1971). *36:229 (November).*
6. Flint, M. L., and R. van den Bosch (1981). *Introduction to Integrated Pest Management, Plenum Press, New York, 240 pp.*

7. Headley, J. C. (1971). *Pest Control Strategies for the Future. National Academy of Sciences, Washington, D. C., p. 100.*

8. Johnson, D. W., and S. Lew (1970). *Pestic. Monitoring J. 4:57.*

9. Kearney, P. C., J. R. Plimmer, and C. S. Helling (1969). *Encycl. Chem. Technol. 18:515.*

10. Matsumura, F., G. M. Boush, and T. Misato, eds. (19723). *Environmental Toxicology of Pesticides, Academic Press, New York.*

11. Metcalf, R. L. (1965). *In Research on Pesticides. C. O. Chicester, ed. Academic, ed. Academic Press, New York, P. 17.*

12. Metcalf, R. L. (1980). *Annual Rev. Entomol. 25:219.*

13. Mitchell, L. E. (1966). *In Organic Pesticides in the Environment. American Chemical Society, Washington, D. C., p. 1.*

14. Mark, E., Chairman (1969). *Report of the Secretary's Commission on Pesticides and their Relationship to Environmental Health. U. S. Department of Health, Education and Welfare, National Research Council 1956 Food Production Committee " Use of Pesticides in Food Production, " National Academy of Science, National Research Council, Washington, D. C.*

15. Redeleff, R. D. (1964). *Veterinary Toxicology. Lea and Febiger, Philadelphia, p. 314.*

16. Sittig, M. (1971). *Agricultural Chemicals Manufacture. Noyes Data Crop., Park Ridge, N. J., 246 pp.*

17. Stewart, C. P., and A. Stolman, eds. (1960). *Toxicology: Mechanisms and Analytical Methods. Academic Press, New York.*

18. USDA (1971). *The Pesticide Review, 1970. Agricultural Stabilization and Conservation Service, Washington, D. C.*

19. USDA (1980). *The Pesticide Review, 1978. Agricultural Stabilization and Conservation Service, Washington, D. C.*

20. Westlake, W. E., and F. A. Gunther (1966). *In Organic Pesticides in Environment. American Chemical Society, Washington, D. C., p.110.*

الفصل الثاني
التقييم التوكسيكولوجى للمبيدات الحشرية
TOXICOLDGICAL ASSAY OF INSECTICIDES

الفصل الثاني
التقييم التوكسيكولوجى للمبيدات الحشرية
TOXICOLDGICAL ASSAY OF INSECTICIDES
الجزء الأول
التقييم الحيوي للمبيدات الحشرية فى مفصليات الأرجل
BIOLOGICAL ASSAY OF INSECTICIDES IN ARTHROPODS

تتباين الكائنات الحية في حساسيتها تجاه المبيدات الكيميائية، ولذا تجرى تجارب التقييم الحيوي بغرض تقدير الجرعة المؤثرة لآفة ما، أو بغرض تقدير تركيزات مخلفات مبيد ما بيولوچياً. ويعرف التقييم الحيوي بأنه تقدير فاعلية مؤثر ما من خلال تفاعله مع النظام الحيوي، أو هي طريقة تحديد العلاقة بين عامل نشط حيوياً، والتأثير الذي يحدثه في كائن حي معين.

والتقييم الحيوي عبارة عن مجموعة من الإختبارات المحددة يستخدم فيها الكائن الحي كأداة بيولوچية لتقيم فعل كمية معينة من المادة. وفى العادة تبدأ هذه الإختبارات في المعمل لإجراء التقييم الأولى على مجموعة كبيرة من المركبات، ثم يختار أكثرها كفاءة لإجراء الإختبارات الحقلية. وإذا أعطت الإختبارات الحقلية مؤشرات واضحة لإمكانية تطبيق مبيد كيميائي معين يلزم إجراء الدراسات التوكسيكولوچية للتحقق من مدى نجاح إستخدام هذه المركبات بأمان في البيئة. وتختلف طريقة التقييم الحيوي بإختلاف الآفة المراد مكافحتها، حيث تفضل الأيروسولات الحشرات الطائرة (الذباب المنزلي)، كما يفضل الفيلم المتبقي Residual Film على أسطح النبات عند تقييم كفاءة المبيدات ضد طوري البيضة واليرقة.

وفى معظم تجارب التقييم الحيوي تتعرض الآفة لجرعة واحدة من المبيد، وذلك لقياس التسمم الحاد للمبيد Acute Poisoning، وهذا قد يختلف عن الطبيعة، حيث تتعرض الآفة لجرعات صغيرة من المبيد على فترات طويلة، وهو ما يطلق عليه التسمم المزمن، ويصعب قياسه لأن التأثير في هذه الحالة يحكمه حجم كل جرعة على حدة– الفترات بين التعريض- معدل إمتصاص المبيد- مدى تمثيل وإفراز المبيد. ويعتبر التسمم المزمن عنصراً هاماً جداً، خاصة بالنسبة للمبيدات التي تتميز بالثبات في البيئة، وبالتالي تزداد خطورة التعرض المستمر لمتبقياتها. وهنا تلزم دراسة تأثير الجرعات تحت المميتة على سلوك ونسبة إبادة الآفة وأعدائها الحيوية.

أولاً: التحضير لتجارب التقييم الحيوى

تجرى الإختبارات المعملية لتقييم الكفاءة الإبادية لمبيد معين بغرض تقدير مدى إستجابة الكائن الحى المتميز تحت ظروف نموذجية يختفى فيها تأثير العوامل الأخرى، ما عدا تأثير المبيد مجال التقييم، ولذا فهناك مجموعة من الخطوات التحضيرية يلزم إتباعها بكل دقة حتى تصل إلى التقييم الحقيقي لفاعلية المبيد محل الدراسة. وتتلخص هذه الخطوات فيما يلي:

١- تربية الحشرات Maintenance of insects

من الضروري توفر أعداد كبيرة من السلالة الحشرية المختبرة في المعمل، حتى يمكن إجراء الإختبار الحيوي ضد الآفة مجال الدراسة، ولذا يلزم وجود طريقة التربية النموذجية للآفة، وذلك بتوفير أفضل الظروف لنموها وتكاثرها من حيث درجة الحرارة، ونسبة الرطوبة المثلى، وكمية وشدة الإضاءة، ومعدل التزاحم، والغذاء المفضل. وقد يكون هذا الغذاء مماثلاً تماماً لغذائها في الطبيعة، ويطلق عليه الغذاء الطبيعي Natural Food، أو قد يصنع هذا الغذاء، بحيث يحتوى على جميع الإحتياجات الغذائية للحشرة، ويطلق عليه الغذاء الصناعي Artificial diet ويتكون من الكربوهيدارت، والبروتين، والدهون، والماء، والأملاح، والفيتامينات بالكميات والنسب النموذجية. وتوجد فى معامل التربية الملحقة بمعامل التقييم الحيوي سلالات حساسة قياسية لأهم الآفات الحشرية يتم المحافظة عليها بعيداً عن التعرض للمبيدات، وتتخذ كأساس للمقارنة لمعرفة مستوى مقاومة أي سلالة حقلية لفعل مبيد ما.

٢- إختيار الأفراد للتقييم الحيوى Selecting individuals for bioassay

تتطلب تجارب التقييم الحيوي وضع مقاييس معينة للكائن الحي المختبر. ويلزم عند إختيار الأفراد مراعاة تجانسها من حيث التماثل في العمر، والطور، والوزن، والتغذية، وطريقة التربية. ولذلك يجب إستبعاد الحشرات المريضة أو المشوهة، وكذا الأفراد حديثة الإنسلاخ، أو تلك التي تعد نفسها للإنسلاخ. ويجب أن يتم إختبار التقييم الحيوي على الأطوار التي تتم مكافحتها، وأن يكون الإختبار على عدد كبير من الأفراد حتى يقل مدى الخطأ فى النتائج.

٣- تحضير محاليل المبيدات Preparation of pesticide solutions

يحضر محلول المبيد بإذابة وزن معين من المبيد النقي في حجم مناسب من المذيب (وزنيه- حجمية). وتجرى هذه العملية على عدة خطوات تبدأ بوزنه كبيرة من المبيد فى حجم قليل من المذيب، ويسمى المحلول الأصلي Stock Solution ومنها تجرى التخفيفات المختلفة من هذا المحلول بإستخدام نفس المذيب، على أن تكون هذه التركيزات متدرجة. وفى العادة تكون هذه التركيزات متضاعفة أى ١-٢-٤-٨-١٦ بحيث لا يقل مستوى التضاعف بين أقل وأعلى تركيز عن ٤-٦. ويجب ألا يقل عدد التركيزات عن ٤ لكل مبيد.

يتم إختيار المذيب وفقاً لنوع المبيد وطريقة المعاملة، حيث تستخدم المذيبات الطيارة عند معاملة الحشرات قمياً أو عند تغطية الألواح الزجاجية بمتبقي المبيد. ويلزم أن يكون الحجم المستعمل من المذيب ثابتاً مع تغيير تركيز المبيد، حتى لا يكون لحجم المذيب تأثير على معدل نفاذية المبيد داخل جسم الحشرة. كما يجب أن تعامل الحشرات المقارنة Check بحجم مماثل من المذيب فقط. وتستخدم المحاليل الفسيولوچية والماء كمذيب في حالة المعاملة بالحقن. وتعتبر المذيبات العضوية من أهم المذيبات المستخدمة في تحضير المبيدات، مثل: الأسيتون، والزيلين، وكحول الإيثايل، والبنزين. ويعتبر الأسيتون أفضل هذه المذيبات لمعظم المبيدات، وذلك لسرعة تطايره وتبخره من على السطح المعامل في ثوان قليلة. ويجب أن تتوفر فى المذيب الصفات التالية:

١- الحجم المستعمل من المذيب غير ضار بالآفة.

٢- للمذيب صفة التخلل والإنتشار.

٣- غير قابل للإشتعال تحت ظروف المعمل.

٤- أن يكون على درجة عالية من النقاوة، حتى لا يسبب موت الحشرات.

٥- له صفة الإذابة الكاملة للمبيد.

٤- التخدير Anesthetization

يتم تخدير الحشرات قبل المعاملة بغرض تسهيل إجراء المعاملة، فى الحشرات النشيطة أو الصغيرة الحجم. وقد لا يتطلب الأمر إجراء عملية التخدير في الحشرات البطيئة الحركة، مثل يرقات دودة ورق القطن. ويجرى التخدير بإستعمال الكيميائيات، مثل الإيثير، والكلوروفورم، وثاني أكسيد الكربون، أو بتعريض الحشرة لدرجات حرارة منخفضة (التبريد). ومن الضروري معرفة الأثر الجانبي للتخدير على الحشرة قبل إجراء المعاملة، حتى يمكن التوصل إلى طريقة تخدير لا تؤثر على النتائج المتحصل عليها.

٥- الإختبارات الأولية Preliminary tests

تجرى هذه الإختبارات لمعرفة حدود التركيزات التى يمكن إستخدامها لقياس كفاءة المبيد الإبادية ضد الآفة المختبرة. وتقع هذه الحدود غالباً بين التركيز الذى يعطى صفراً ٪ إبادة، و١٠٠٪ إبادة. جرت العادة فى إختبارات التقييم الحيوي أن تكون حدود التركيزات محصورة ما بين٢٠٪ إلى٩٠٪ موت وهذه تعتبر إلى حد كبير حدوداً نموذجية لإجراء الإختبارات المطلوبة.

٦- المكررات Replicates

كلما أرتفع عدد الحشرات المختبرة، زادت الثقة في النتائج المتحصل عليها، وبالتالي يقل الخطأ التجريبي. وعادة يستخدم١٠ أفراد في كل تركيز، وتكرر على الأقل ثلاث مرات. ومن الضروري أن يتم إجراء الإختبارات على المكررات في وقت واحد، أو بعد عدة أيام على أكثر تقدير.

٧- المقارنة Untreated check

لابد من وجود المقارنة (الأفراد غير المعاملة) عند إجراء إختبارات التقييم الحيوي، حيث إن نسبة الإبادة المتحصل عليها نتيجة المعاملة بالمبيد Observed mortality لا ترجع للمبيد وحده، وإنما ترجع إلى عوامل أخرى، مثل: الموت الطبيعي Natural mortality، ولذلك يجب توافر حشرات غير معاملة لتصحيح النتائج، حتى يمكن ربط نسبة الإبادة بتأثير المبيد وحده. وتعامل المقارنة مثل المعاملات الأخرى ماعدا المبيد. وإذا حدث موت في تجربة المقارنة يتم تصحيح النتائج وفقاً لمعادلة Abbott عام (١٩٢٥) للحصول على نسبة الموت المصححة Corrected mortality.

$$\text{نسب الموت المصححة} = \frac{\text{٪ موت في المعامل} - \text{المقارن}}{١٠٠ - \text{المقارن}} \times ١٠٠$$

وعموماً إذا زادت نسبة الموت فى المقارنة عن١٠٪ تلزم إعادة تقييم التجربة مرة أخرى.

ثانياً: طرق المعاملة Methods of application

هناك الكثير من طرق معاملة الحشرات والحلم والقراد بالمبيدات الكيميائية. ويتوقف إختيار الطريقة على نوع الآفة المختبرة، والإمكانيات المتاحة، والطور المعامل، وطبيعة تأثير المبيد على الحشرة، ومستوى الدقة المطلوبة. وتشترك جميع الطرق في ضرورة تثبيت درجات الحرارة والرطوبة النسبية أثناء فترة الإختبار (٢٤ ساعة في العادة)، وكذا ضرورة توفر الغذاء. ومن أهم الطرق المتبعة فى معاملة الآفات بالمبيدات الكيميائية عند إجراء إختبارات التقييم الحيوي ما يلى:

١- المعاملة القمية Topical application

ويتم في هذه الطريقة وضع قطرة صغيرة من المبيد على السطح الخارجي لجسم الحشرة. ويختلف مكان وضع المبيد على جسم الحشرة حسب نوعها وحجمها والطور المستعمل. وعموماً.. يوضع المبيد على منطقة الصدر، ويتراوح حجم القطرة من ٠،١–١٠ ميكروليتر. ويختلف حجم القطرة بإختلاف حجم الحشرة المعاملة، والعلاقة بينهما إيجابية. وتمتاز هذه الطريقة بسهولة ودقة نتائجها، وقلة تكاليفها، وإمكانية معاملة أعداد كبيرة من الحشرات. وهناك كثير من الأجهزة المستعملة لهذه الإختبارات الموضعية، مثل إستخدام الماصات الدقيقة Micro pipettes. وقد تكون أكثر تعقيداً، مثل إستخدام جهاز المعاملة الدقيق Micro-applicator المزود بالمحاقن الدقيقة Microsyringe. وأفضل هذه المحاقن نوعاً Alga، وHamilton. وقد تعمل أجهزة المعاملة الدقيقة يدوياً أو آلياً. وفى جميع الحالات يلزم أن يكون المذيب المستخدم سريع التطاير، ويتميز بدرجة الإذابة العالية وسرعة الإنتشار.

٢- الحقن Injection

فى هذه الطريقة تجرى عملية حقن محلول المبيد داخل جسم الحشرة. وتمتاز هذه الطريقة بأنها الوسيلة الوحيدة التي يتم فيها التحكم في تركيز المبيد الذي يدخل جسم الحشرة بدقة. ومن عيوبها صعوبة إجرائها، وإحتمال حدوث نزيف للحشرة نتيجة الحقن، وصعوبة تطبيقها على أعداد كبيرة من الحشرات. وعموماً.. يتم الحقن فى الغشاء بين العقلي، مثل الصرصور الأمريكي، أو في الأرجل الأمامية ليرقات حرشفية الأجنحة. ويتم الحقن بإستخدام محقن طبي بإبرة حادة تلافياً لحدوث النزيف. وغالباً ما يكون المذيب المستخدم في هذه الحالة هو الماء، أو أي محلول فسيولوجى، حتى لا يكون للمذيب أى تأثير جانبي ضار عند الحقن.

٣- التعرض لمتبقى المبيد Exposure to pesticide residual film

يمكن إجراء بعض إختبارات التقييم الحيوي البسيطة بإستخدام متبقي المبيد، وذلك بتحضير محلول المبيد وتخفيفه بالمذيب المناسب على صورة تركيزات متدرجة متضاعفة (٢-٤-٨-١٦-٣٢). وقد يحتوى المذيب على جزء واحد من مذيب غير متطاير، مثل الزيت الريسيلا (Risella 17)، بالإضافة إلى أربعة أجزاء من مذيب متطاير، مثل الإيثير البترولي. ويتم وضع حجم صغير من محلول المبيد (حوالي نصف ملليلتر) على ورق ترشيح يوضع على سطح لا يمتص المبيد. ويمكن تجهيز ٤ مكررات على الأقل من كل معاملة. ويتم تعليم ورق الترشيح لحفظ الحشرات على السطح المعامل، أو

وضع طبق بتري إذا كان سطح الطبق مجهزاً بحيث يسمح بمرور تيار الهواء، حتى يمكن تفادى فعل المبيد كمدخن. ويمكن ملاحظة موت الحشرات على فترات حتى نهاية المدة المحددة للتقييم. ولو أن فترة التقييم الحيوي تنتهي من الوجهة التطبيقية بعد ٢٤ ساعة، حيث إن هذه الفترة كافية للحكم على كفاءة المبيد، مع العلم بأن هناك بعض المركبات الحديثة، مثل منظمات النمو فى الحشرات تحدث تأثيرها بعد إنسلاخ الحشرة وهذه المركبات تحتاج إلى فترة أطول للحكم عليها. وعموماً..تمتاز هذه الطريقة بسهولة إجرائها، وإمكانية معاملة أعداد كبيرة من الحشرات وتعيبها صعوبة معرفة تركيز المبيد الذي تلتقطه الآفة المعاملة.

٤- الغمر (Immersion (Dipping

أحياناً يتطلب الأمر إستخدام طريقة بسيطة لمقارنة المبيدات. ويمكن إجراء ذلك بغمر الحشرة تماماً في محلول المبيد لفترة معينة غالباً ما تكون بين ٥-١٠ ثوان. ويجب أن تكون فترة الغمر ثابتة، حيث إن زيادتها تؤدى إلى زيادة نسبة الإبادة للمبيد. وتجرى هذه الطريقة لمعاملة أنواع معينة من الآفات، مثل آفات الحبوب المخزونة– والمن– والقراد والحلم. ولا تنجح طريقة الغمر بالنسبة لليرقات التي تتغذى على المجموع الخضري للنبات. وعموماً.. تصلح هذه الطريقة ضد الأطوار الساكنة في الحشرات، وهما طوري البيضة والعذراء وقد أشار Voss عام ١٩٦١، وDittrich عام ١٩٦٢ إلى إستخدام طريقة غمر السطح Slide-dip technique لمعاملة الحلم، ويتم ذلك بوضع شريط لاصق من السطحين على شريحة زجاجية، ثم تنقل إليه أفراد الحلم بإستخدام فرشاة ناعمة، بحيث يكون سطحها الظهري لأسفل، وتغمر الشريحة لمدة خمس ثوان في تركيز المبيد، ثم تجفف الشريحة قبل حفظها على درجة حرارة ثابتة (٢٧°م)، ونسبة رطوبة ٩٥٪ ويمكن معرفة الأفراد الحية تحت المجهر بملامسة سطح الحلم بالفرشاة. ويعتبر الفرد حياً عند تحركه، وتسجل نسب الموت بعد ٧٢،٤٨،٢٤، ساعة من المعاملة. وبنفس الكيفية يمكن إجراء هذه الطريقة على حشرات المن. وتمتاز هذه الطريقة ببساطة تنفيذها، وإمكانية معاملة أعداد كبيرة من الحشرات، وتعيبها صعوبة معرفة كمية المبيد الذي تلتقطه الآفة المعاملة، وكذا تأثير الغمر في المذيبات على الحشرات المعاملة، أو التأثير الراجع إلى عامل الغرق وحده.

٥- رش الأسطح Sprayed surfaces

تعتبر هذه الطريقة أقرب الطرق المستخدمة للتطبيق الحقلي، وتمتاز عن الرش الحقلي بإمكانية التحكم في الظروف المعملية. وترش الحشرات مباشرة بالمبيد، أو ترش أوراق النبات بالمبيد، ثم تنقل إليها الحشرات بعد ذلك. وهناك كثير من الأجهزة المستخدمة فى هذه الطريقة، مثل: الأجهزة التي تعطى الضباب المتساقط Setting fog، أو الأجهزة التي تعطى قطرات رش دقيقة Spray tower، (برج الرش)، وهذا الجهاز مصمم بحيث يعطى راسباً متجانساً على السطح المعامل، ويقلل كمية المبيد المتبقي على الجوانب، كما يقلل اضطراب محلول الرش أو مستوى تعكيره. وأهم أجهزة الرش الدقيقة أو أبراج الرش هو برج بوتر Potter tower. ويتكون الجهاز من بشبورى Atomizer متصل بأنبوبة معدنية صغيرة تعمل كمخزن لمحلول المبيد. ويعمل البشبورى عند إدارة الجهاز على تجزئة محلول المبيد إلى قطرات

دقيقة متماثلة في الحجم، وتوزع بإنتظام على المساحة المعرضة والمحمولة على قرص دائري في أسفل البرج. وغالباً ما تكون قطرات الرش ذات شحنات إلكتروستاتيكية لتفادى تأثير الترسيب. وعند تعذر وجود الجهاز يمكن إستخدام وسيلة الرش بإستخدام رشاشات يدوية صغيرة، وتعيبها صعوبة المعاملة بدقة.

٦- التعفير الدقيق Precision Dusting

تستخدم هذه الطريقة عند معاملة المبيدات في الحالة الصلبة (تعفيراً) ، وذلك بغمس الآفة في مسحوق المبيد (تتميز هذه الطريقة بالسرعة وتعيبها قلة الدقة)، وهى مشابهه لغمر محاليل المبيدات. وقد تتم المعاملة بتعريض الآفة لسحابة من المسحوق أو لطبقة مترسبة منه (أكثر دقة). وتستخدم أجهزة خاصة في الحالة الأخيرة Setting tower، وهى عبارة عن بشبورى وبرج التعفير، حيث يخرج مسحوق المبيد من البشبورى بواسطة الضغط الهوائي إلى البرج، فتوزع سحابة المسحوق على المساحة المعرضة، وتحتوى على الحشرات المراد معاملتها.

٧- طريقة التغذية Feeding technique

عند إستخدام السموم المعدية يحدث الموت في الحشرات نتيجة تناول متبقي المبيد على السطح المعامل. ويتأثر معدل الموت بالكمية من الغذاء التي تم تناولها، وعلى ما إذا كان للمبيد الحشري المعامل أى تأثير ملامس بجانب تأثيره المعدي. وعموماً.. تستخدم طريقة التغذية عند التقييم الحيوي للمبيدات المعدية. وقد تتغذى الحشرة على المبيد في صورة سائلة، حيث تتعرض الحشرة لكمية معلومة من سائل المبيد، ويمكن معرفة الكمية التي تناولتها الحشرة، وهى تمثل الفرق فى حجم السائل قبل وبعد الإختبار، ومع الأخذ فى الإعتبار حساب نسبة التبخير، وتستخدم هذه الطريقة فى حالة الفراشات. أما بالنسبة للحشرات التي تتغذى على عصارة النبات، مثل المن، والعنكبوت الأحمر، أو دم الحيوان، مثل البعوض، فيمكن فصل محلول المبيد عنها بإستخدام غشاء رقيق، حيث تنجح الحشرة فى ثقب الغشاء وإمتصاص كمية معلومة من محلول المبيد. وفى حالة الحشرات ذات أجزاء القم القارض، والتي تتغذى على أوراق النبات تستخدم طريقة الساندويتش Sandwitch technique، وذلك بإضافة كمية معلومة من المبيد بين قرصين من أوراق النبات، وتقدم للحشرة بعد تجويعها قبل المعاملة، وتترك الحشرة للتغذية عليها، ويحسب المستهلك من المبيد بعد معرفة مساحة الجزء المتبقي من القرص. وقد نجحت هذه الطريقة في تقييم المبيدات الحشرية ضد يرقات حرشفية الأجنحة، خاصة دودة ورق القطن.

٨- خلط المبيد مع البيئة الغذائية Mixing with food medium

وتعنى هذه الطريقة وضع المبيد بحيث يكون محيطاً بالآفة داخل البيئة الغذائية ويعمل المبيد في هذه الحالة كسم بالملامسة، أو عن طريق المعدة أو الجهاز التنفسي، أو بأكثر من طريقة. وتجرى هذه الطريقة عند إجراء التقييم الحيوي للمبيدات ضد حشرات الحبوب المخزونة، وحشرات التربة، ويرقات البعوض والذباب، وبعض الحشرات آكلة الملابس أو السجاد، وناخرات الأخشاب.

٩- التدخين Fumigation

تستخدم هذه الطريقة في حالة المبيدات الغازية، والتي تحدث الموت للحشرات من خلال تأثيرها على الجهاز التنفسي وهى تسلك طريقها خلال الفتحات التنفسية وصولاً للهدف الذي قد يكون نظاماً إنزيمياً معيناً له علاقة بعملية التنفس. ويحسن في هذه الطريقة إبقاء الحشرات على درجة حرارة المعاملة قبل إجراء الإختبار بحوالي ٢٤ ساعة، وذلك ضماناً لعدم تأثير درجة الحرارة على فاعلية المبيد، أو مستوى حساسية الحشرة للمبيد. وبعد تعريض الحشرات للمبيد الغازي تنقل إلى وعاء خاص، ثم تقدر نسبة الإبادة بعد ٢٤ أو ٤٨ ساعة. ويتم تخلل وإنتشار المبيد الغازي داخل الحيز الموجودة به الحشرات المراد معاملتها بالضغط، أو نتيجة تفريغ الهواء. وهناك أجهزة خاصة للتحكم في الضغط، بحيث تعطى تياراً ثابتاً من الغاز خلال فترة المعاملة، كما أن هناك غرفاً خاصة للتدخين، بعضها معقد للغاية من حيث نظم التشغيل وكيفية دخول الغاز وإخراجه، وكذا التهوية بعد المعاملة.

ثالثاً: تمثيل نتائج التقييم الحيوى للمبيدات

بعد إعداد نتائج التقييم الحيوي للمبيدات يتم تحليل النتائج إحصائياً، حتى يمكن التوصل إلى إتجاهات معينة، وإستنتاج الدلالات التى تخدم الهدف. ويعمل التحليل الإحصائي على إختزال مجموعة البيانات الضخمة إلى مجموعة بسيطة من الأرقام يمكن الخروج منها بنتائج واضحة ومحددة. ويجب على الباحث الحذر من التبسيط الزائد للنتائج، حتى يمكن إستخلاص أكبر قدر ممكن من القيم والمعلومات.

١- أهمية تقدير الإستجابة الكمية The importance of quantal response assessment

هناك كثير من الدراسات والأبحاث التي تختص بمقارنة كفاءة مجموعات مختلفة من المبيدات ضد آفة ما،أو مقارنة حساسية عدة أنواع من الآفات لمجموعة من المبيدات، أو دراسة الإختلاف فى مستوى إستجابة عدة سلالات لنوع واحد من الحشرات تجاه مبيد ما. وفى جميع الحالات نجد أن أفضل طريقة للمقارنة هي التي تعتمد على معرفة الجرعات التي تحدث الأثر السام المتساوي Equitoxic doses.وقد أشار Finney عام ١٩٦٣ إلى وجود ثلاث طرق رئيسية لتقييم السموم بغرض معرفة مستوى الجرعات السامة الحرجة Critical doses، وهذه الطرق هي:

١.١- التقييم المباشر Direct assay

وتعتمد على قياس الجرعات الضرورية لقتل مجموعة أفراد من حيوان ما، أو لتظهر مستويات معينة من التسمم خلاف القتل. وتتطلب هذه الطريقة إستخدام جرعات متزايدة من المبيد الكيميائي، حتى يمكن الوصول إلى النقطة الحرجة. وقد تصلح هذه الطريقة ضد الحيوانات الكبيرة، ولكنها غير عملية ضد الحشرات.

٢.١- التقييم غير المباشر Indirect assay

وتعتمد على إعطاء جرعات قياسية لمجموعات من الأفراد ، ثم يقدر مستوى الإستجابة الناتج.

٣.١- الإستجابة الكمية Quantitative response

وتحتاج إلى معرفة تأثير الجرعات القياسية المختلفة وإنعكاسها على الكائن الحي، مثل قياس فترة حياة الكائن الحي. وتقلل من أهمية هذه الطريقة في تقييم المبيدات الحشرية صعوبة تقدير فترة الحياة على وجه التحديد.

تعبر النتائج المتحصل عليها من الإختبارات على الإستجابة الكيفية (النوعية) عن نسبة تفاعل كل مجموعة من الأفراد بطريقة معينة تجاه العامل المؤثر، ولو أن التحليل الإحصائي يظهرها في صورة قريبة من التفاعل الكمي، إلا أن الإستجابة الكيفية القابلة للقياس تعتبر أكثر إرتباطاً بالتقييم المباشر. والحقيقة أن هذه الطريقة تهدف إلى تقدير الجرعة الكافية لإحداث الموت، أو أى مستوى معين من التسمم، وذلك لنسب معينة من المجموع الحشري المعامل. وفى هذه الحالة يمكن إجراء المقارنات على أساس مستوى الجرعة الحرجة Critical dose.

٢- الحصول على نتائج لتقييم الإستجابة الكمية Obtaining data for quantal response

من الضروري تعريض مجموعات من الحشرات لمدى واسع من التركيزات، بحيث يعطى حدوداً واسعة من الموت. ونظراً لأن التأثير السام هو أكثر إرتباطاً بلوغاريتم التركيز بشكل أكثر من التركيز نفسه، فإن التركيزات المختارة يجب أن تكون في صورة متوالية هندسية٢،١، ٤، ٨، أو١، ٣، ٩، ٢٧، كما يجب أن تتوافر في الحشرات المعاملة صفة التجانس قدر الإمكان، كما يلزم تحديد أعداد الحشرات المختبرة، وهذا يتوقف على مدى توافرها، حيث تعامل الحشرات السهلة التربية، مثل حشرات الحبوب المخزونة بأعداد كبيرة، بينما تعامل أعداد أقل من قمل الجسم، أوبعض أنواع البعوض لصعوبة التربية. وكلما زاد تعداد الحشرات المختبرة، زادت دقة النتائج. وعموماً.. يمكن إستخدام من٣٠-٥٠ حشرة في كل تركيز عند توفر الحشرات أو١٥-٢٠ حشرة عند صعوبة الحصول عليها.

١.٢- الجرعة Dosage

شاع إستخدام كلمة Dose أو Dosage في كثير من الدراسات التوكسيكولوچية. ويمكن تعريف الجرعة Dose بأنها كمية معلومة من المادة السامة تعطى لحيوان واحد. ويشار في عديد من تجارب المبيدات إلى كلمة Dose بأنها كمية السم الموجود في بيئة تعداد حشري معين. وقد يرجع السبب في ذلك إلى توافر طرق المعاملة السهلة والبسيطة على تجمعات الحيوانات الصغيرة، حيث يمكن من الناحية التطبيقية إطلاق تعداد معين من الحشرات على سطح معامل بمتبقي المبيد، أو في غرف مملوءة بالأيروسول، أو غمرها في وعاء يحتوى على محلول المبيد. ويفضل في جميع هذه الحالات إستخدام إصطلاح التركيز Concentration. وللمقارنة..هناك إختبارات قليلة لتحديد وقياس الجرعة الحقيقة التي يحتاجها فرد واحد وذلك بإستخدام أجهزة قياس الإشعاع، أو طرق التقدير بالغاز الكروماتوجرافى. وحديثاً أستخدمت طرق معاملة أكثر دقة فى إختبارات المبيدات الحشرية، حيث توضع الجرعة من السم الملامس على قمة الحشرة، أو يمكن للحشرة أن تبلع قطرات معلومة من السم المعدي.

وعموماً..تقاس جرعة المبيد بوحدات مختلفة، مثل الجاما (ميكروجرام) مبيد لكل حشرة، أو ميكروجرام مبيد لكل وحدة من وزن الحشرة. وغالباً ما تستخدم وحدة الجرام من وزن الحشرة Ug/gm body- weight، أو جزء فى المليون.ppm، كما يقاس تركيز المبيد كنسبة مئوية.

٢.٢- الجرعة- الإستجابة Dose - response

من السهل بعد إجراء التحليل الإحصائي تحديد مستوى الإستجابة الوسطية Median level، أو مستوى الإستجابة لـ٥٠٪ من تعداد العشيرة المعاملة، وكذا يمكن معرفة مستويات الإستجابة لـ٩٠٪،٩٩٪ من تعداد العشيرة. وتستخدم الجرعة الوسطية أو (Median Lethal Dose (MLD أو LD_{50} للتعبير عن الجرعة الكافية لقتل ٥٠٪ من أفراد العشيرة المعاملة، كما تستخدم إختصارات LD95-LD90 للتعبير عن مستوى الجرعة الكافي لقتل ٩٠٪،٩٥٪ من أفراد العشيرة المعاملة على الترتيب. كما يفضل أحياناً إستخدام إختصار LC_{50} مع معظم طرق المعاملة للتعبير عن التركيز الكافي لقتل ٥٠٪ من الأفراد، بينما يصلح تعبير LD_{50} عند التأكد من وصول الكمية المعلومة من المبيد إلى الحشرة المعاملة (تصلح في تجارب الحقن والتغذية المحدودة).

وهناك إصطلاح آخر للتعبير عن زمن التعريض الكافي لقتل ٥٠٪ من الأفراد، وهو LT_{50}، كما يستخدم اصطلاح K_{50} للتعبير عن الجرعة الكافية لإحداث الصدمة لنصف عدد الأفراد المعاملة.

أما إصطلاح ED_{50}، فهو يعبر عن الجرعة المؤثرة على نصف تعداد المجموع الحشري المعامل.

ويعبر إصطلاح الجرعة الوسطية المميتة عن مدى الإستجابة الكمية لتحمل نوع معين من الحشرات أو سلالة معينة لحشرة ما تحت ظروف معينة. وهى سمة بيولوچية محددة تعتمد على بعض الصفات الفسيولوچية والتشريحية للحشرة. وكلما زادت قيمة الجرعة الوسطية المميتة، دل ذلك على إنخفاض

مستوى سمية المبيد، ولذا تقارن المبيدات فيما بينها ضد آفة ما بإستخدم معيار الكفاءة النسبية Relative Potency، أو دليل السمية Toxicity index وتعتمد أساساً على مقارنة الجرعات الوسطية المميتة بعضها ببعض.

٣.٢- الوقت كعامل مؤثر على الجرعة Time as a dosage variable

في بعض أنواع نظم التسمم غير المباشر قد يكون للموت علاقة خطية مع زمن التعرض، أو تركيز المبيد في البيئة، ولذا فإن مستوى تركيز المبيد قد يتبادل مع زمن التعريض لإحداث التأثير الناتج. وبمعنى آخر.. يمكن أن يحل أحدهما محل الأخر لإظهار هذه العلاقة الخطية. ويمكن التعبير عن هذه العلاقة بالمعادلة الآتية: $C \times t = K$

حيث إن C = التركيز، T = الزمن، K = معدل الموت.

وتصلح هذه المعادلة البسيطة فى تجارب التدخين، وإختبار يرقات الحشرات المائية، أو عند تعريض الحشرات لمتبقي المبيد. وتظهر هذه المعادلة إختلاف نسب الموت مع زمن التعريض عند مستوى واحد من تركيز المبيد. ويمكن الإستفادة من هذه العلاقة فى إختبارات مقاومة الحشرة لفعل المبيد في

حدود التركيز القياسي مع تغير زمن التعريض. وفى هذه الحالة يعامل تركيز واحد بدلاً من عدة تركيزات. ولسوء الحظ فإن هذه المعادلة توقعنا فى خطأين:

الأول : يجب أن يكون هناك تحديد واضح بين زمن التعريض وفترة الحياة. والأول هو مقياس للجرعة، أما الثاني، فهو مقياس للتأثير. وفى هذه المعادلة يحدث تداخل بين المقياسين.

الثاني : إذا عرضت مجموعة متتالية من الأفراد لأزمنة مختلفة، فإن النتائج المتحصل عليها تكون مستقلة، ولا يمكن الربط بينهما، ولكن عند إجراء الملاحظات المتتالية على نفس المجموعة من الأفراد، فإن أى ملاحظة ترتبط إحصائياً مع الملاحظة التى تسبقها.

ولذا لا يمكن إستخدام هذه العلاقة البسيطة إلا في مدى محدود من الزمن والتركيز. أما إذا كان المطلوب نتائج أكثر دقة فيلزم أن يؤخذ فى الإعتبار أن أحد هذه المتغيرات سوف يؤثر أكثر من الآخر. ويمكن التعبير عن ذلك على النحو التالي:

$$C n \times t = K$$

حيث إن n = ثابت.

وإذا أجريت الدراسة على فترات تعريض طويلة، فإن هناك جزءاً بسيطاً من المبيد لا يحدث أى فعل سام نتيجة لقدرة الحشرة على التخلص منه، ويطلق عليه Co، وعليه تكون المعادلة

$$(C- Co) \times (t-to) = K$$

ونظرياً لا يوجد جزء صغير من مقياس الزمن مساو للتركيزات غير المحدودة، حيث توجد صعوبة عملية فى تحديد هذا الجزء من المنحنى، وخاصة إذا كان التركيز محدوداً، وحينما يعبر عن زمن الحياة مع زمن التعريض للدلالة على الزمن بعد تراكم الجرعة السامة وقبل ظهور الفعل السام. يمكن التعبير عن معادلة (الجرعة – الزمن) على النحو التالي:

$$(C- Co) \times (t-to) = K$$

٢. ٤- تقدير التأثير السام الحرج Determination of the critical toxic effect

تظهر الحشرات المعاملة بكميات مختلفة من المادة السامة مستويات مختلفة من التسمم تتراوح ما بين التأثيرات المؤقتة الضعيفة Trivial temporary effects إلى الإنهيار الكامل والموت. وهناك معايير كثيرة لتقدير نتائج التقييم الحيوي، منها عدم التأثر– التأثر– الإحتضار Moribund – الموت. ويؤدى التداخل بين هذه المعايير إلى صعوبة إجراء المقارنات الإحصائية. ومن المفضل إختيار إحدى هذه الإستجابات، وتقدر بناء عليها الجرعة أو الوقت اللازم لإحداث هذه الإستجابة.

ونظراً لأن المبيدات الحشرية تؤدى إلى موت الحشرة، لذا يفضل إختيار إستجابة الموت للدلالة على تأثير وكفاءة المبيد. ولسوء الحظ نجد أن النقطة التي يحدث فيها الموت غير واضحة في مفصليات الأرجل، بالمقارنة بالحيوانات الراقية، حيث يمكن للأخير الشفاء بعد تعرضها لفترات طويلة من التسمم، كما يمكنها أن تبقى في حالة إحتضار لمدة طويلة قبل الموت. وعموماً.. فإن الأنواع

النشيطة من الحشرات تتشابه إلى حد كبير مع الحيوانات الراقية في إمكانية تحديد النقطة التي يحدث فيها الموت، فمثلاً الحشرات الكاملة من البعوض تصبح جافة وهشة بعد موتها بيوم أو يومين، كما تتحلل يرقات البعوض وقت موتها.

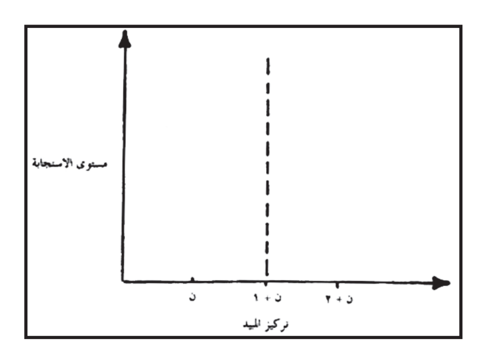
يجب عمل بعض الملاحظات الأولية على أى تفاعل بين السم والحشرة، وعلى التفاعلات التى تظهر على فترات مختلفة من التعرض للسم، وذلك قبل تحديد الوقت اللازم والكافي لتقدير نسبة الإبادة، خاصة عند إجراء مقارنة بين أنواع مختلفة من الحشرات أو السموم. فإذا قورن مبيد سريع التأثير مع مبيد بطيء التأثير يلاحظ أن النتائج المتحصل عليها تختلف تماماً تبعاً للوقت المختار لتقدير الأثر السام. وقد أجرى العالم Beard عام١٩٤٩بعض الطرق البيانية لإيضاح العلاقة بين المتغيرات الثلاثة، وهى الجرعة والجزء المتأثر من العشيرة (نسبة الموت) والوقت بعد المعاملة. وأظهرت النتائج أن التغيرات تظهر واضحة، خاصة عند التركيزات العالية من المبيد، ولذا يتغير ميل وموقع منحنى الجرعة والموت. كما ناقش McIntosh عام١٩٥٧ تأثير الحرارة على التغيرات بعد المعاملة بمبيدات مختلفة أو مستحضرات مختلفة من المبيد الواحد. وكقاعدة عامة فإن الجزء المتأثر من المجموع الحشري (نسبة الموت) يصل إلى درجة الثبات تدريجياً مع مرور الوقت. ويطلق على نقطة الثبات إصطلاح نقطة النهاية End point ولا يجب أن يتم تقدير نسبة الإبادة قبل هذه النقطة. وأحياناً يفضل تقدير نسبة الموت بأسرع ما يمكن، وبعد فترة زمنية قصيرة من المعاملة، وذلك إقتصاداً للوقت، ولتقليل فرصة حدوث الموت نتيجة لتداخل عوامل أخرى خلاف المبيد الحشري. وبشكل عام تعتبر فترة٢٤ ساعة من المعاملة هي الفترة التى يتم بعدها تقدير الأثر السام لمعظم المبيدات الحشرية.

رابعاً: الطرق الإحصائية لعرض نتائج التقييم الحيوى

المنحنى التكراري المعتدل أو المتجمع Normal & Cumulative frequency curve

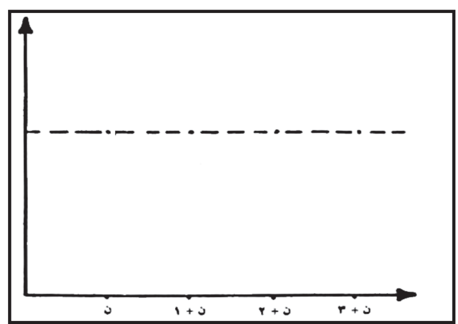
عند القيام بتنفيذ تجربة بغرض الحصول على الفرق في نسبة الأفراد التي تقتل بين كل تركيزين متتالين يلزم الحصول على عدد من المجموعات الحشرية التي تتصف بالتماثل، بحيث تساوى عدد التركيزات المختبرة، ثم يتم حساب الفرق في نسبة الأفراد التي تقتل من كل مجموعة، مع رفع تركيز المبيد الذي تتعرض له كل مجموعة، حيث إن تعريض الأفراد التى تنجو من تركيز معين من المبيد إلى تركيز أكبر من التركيز الذى عرضت له من قبل لن يمثل الحقيقة عند قياس معدل الزيادة فى نسبة الموت، لأن تعريض أفراد العشيرة لتركيزات أو جرعات غير قاتلة تؤدى إلى إضعاف الفرد المعرض، بحيث يقتل بتركيزات أقل من التركيزات القاتلة لها حتى لو لم تتعرض للمبيد من قبل. ويكون المنحنى المتحصل عليه هو المنحنى التكراري Frequency curve الذي يمثل الفرق في الإستجابة للتركيزات المتزايدة من المبيد.

وإذا تميزت الأفراد المعاملة بالمبيد بصفة التماثل التام (التجانس١٠٠٪)، وهذا نظرى، بحيث لا يقتل منها أى فرد حتى تركيز(ن)، وبزيادة التركيز وحدة واحدة (ن+١)، فإنها تقتل جميعاً، وعليه.. فإنه بزيادة التركيز وحدة أخرى (ن+٢) يكون الفرق مساوياً صفراً. ومعنى ذلك أننا نحصل على خط رأسي مواز للمحور الصادي، وعلى بعد معين من المحور السيني. وفى هذه الحالة لا يمكن رسم منحنى من هذه العلاقة كما في شكل (٢-١).



شكل (٢-١) العلاقة بين تركيز المبيد ومستوى الإستجابة لسلالة حشرية تتميز بالتماثل التام

أما إذا كانت الأفراد تتميز بالتماثل التام فى درجة الإستجابة، بحيث تتأثر بدرجة واحدة وثابتة عند كل التركيزات السامة من المبيد (إفتراض نظري لا يحدث فى الطبيعة)، فإننا بذلك نحصل على خط أفقى مواز للمحور السينى، وعلى إرتفاع معين ثابت من المحور الصادي. وفى هذه الحالة لا يمكن أيضاً رسم منحنى من هذه العلاقة كما فى شكل (٢-٢).



شكل (٢-٢) العلاقة بين تركيز المبيد ومستوى الإستجابة لسلالة حشرية تتميز بالتماثل التام

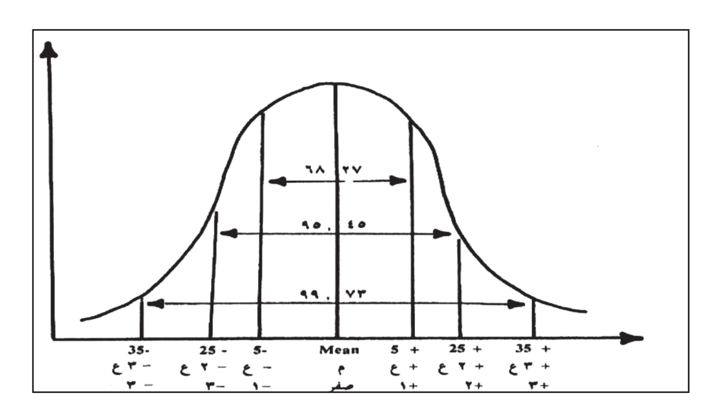
١- المنحنى التكرارى المعتدل Normal frequency curve

لا يمكن الحصول على أفراد متماثلة تماماً، حيث أن المثالين السابق عرضهما عبارة عن إفتراض نظري بحت، ولا وجود لهما في الطبيعة. وعادة يختلف مستوى إستجابة الأفراد لتركيز معين من المبيد، بحيث إنه عند رسم العلاقة بيانياً بين الفرق في النسبة المئوية للأفراد الميتة، وتركيز المبيد، وتوصيل النقط ببعضها نحصل على منحنى تكراري معتدل . ويلاحظ أن لهذا المنحنى نهاية عظمى في منتصفه، ثم يقترب المنحنى من جانبي هذه النهاية بشكل متساو من الجانبين، أى أنه منحنى متماثل شكل (٢-٣) ويلاحظ تماثل غالبية الأفراد فى مستوى إستجابتها حول المتوسط الحسابي

لمجموعة من القيم (م). ولو قدرنا الإنحراف المعياري لهذه القيم (δ)، فإننا نلاحظ أن٦٨،٢٧٪ من أفراد المجموعة تنحصر بين القيمتين (م- ع)، (م + ع)، وهى وحدة إنحراف معياري واحدة، كما نلاحظ أن ٩٥،٤٥٪ من أفراد المجموعة تنحصر بين (م- ٢ع)، (م + ٢ع)، وبالتبعية نلاحظ أن ٩٩،٧٣٪ من أفراد المجموعتين تنحصر بين (م- ٣ع)، (م + ٣ع).

٢- المنحنى التكراري المدبب Leptokurtis frequency curve

وهو منحنى تكراري متماثل، ولكنه يتميز بأنه أكثر إختناقاً فى منطقة الوسط بالمقارنة بالمنحنى التكراري المعتدل، كما تتميز قمته بأنها أكثر إرتفاعاً وأكثر ضيقاً من المعتدل. وهذا يعنى وجود نسبة أكبر من الأفراد متماثلة فى إستجابتها لمدى ضيق من تركيز المبيد حول المتوسط الحسابي.



شكل (٢-٣) : المنحنى التكرارى المعتدل

٣- المنحنى التكراري المفلطح Platykurtis frequency curve

وهو منحنى تكراري متماثل، ولكنه يتميز بأنه أكثر إتساعاً في منطقة الوسط بالمقارنة بالمنحنى التكراري المعتدل، كما تتميز قمته بأنها أكثر إتساعاً من المعتدل. ويعنى هذا أن معظم الأفراد تستجيب للتركيزات المختلفة في مدى واسع حول المتوسط الحسابي.

٤- المنحنى التكراري ذو الالتواء Skewness frequency curve

وهو منحنى تكراري أقل تماثلاً من المنحنى المعتدل. ويسمى عدم التماثل بالإلتواء شكل (٢-٤)، وهذا إما أن يكون:

١.٤ إلتواء موجب Positive skewness

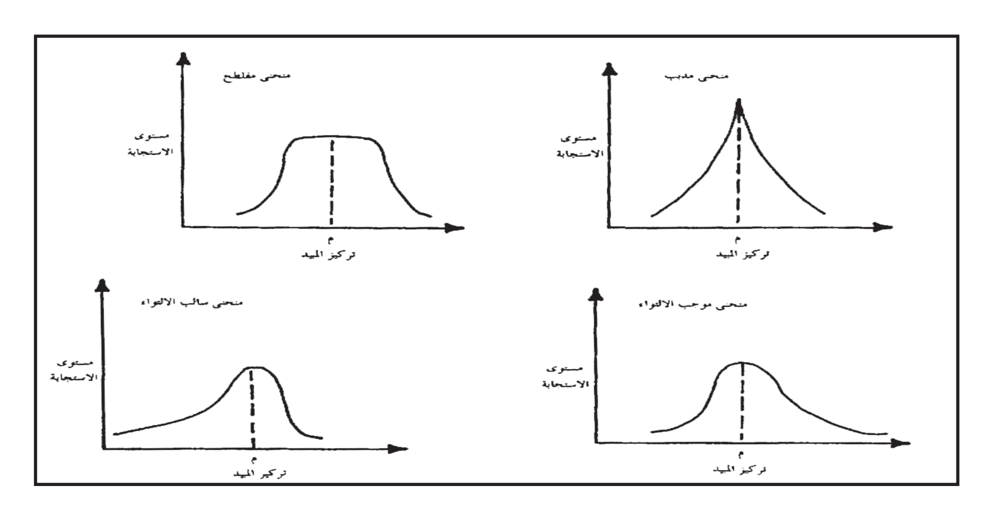
أى يطول ذيل المنحنى جهة اليمين، ويرجع ذلك إلى زيادة نسبة الأفراد الأكثر حساسية للمبيد في هذه المجموعة.

٢.٤ إلتواء سالب Negative skewness

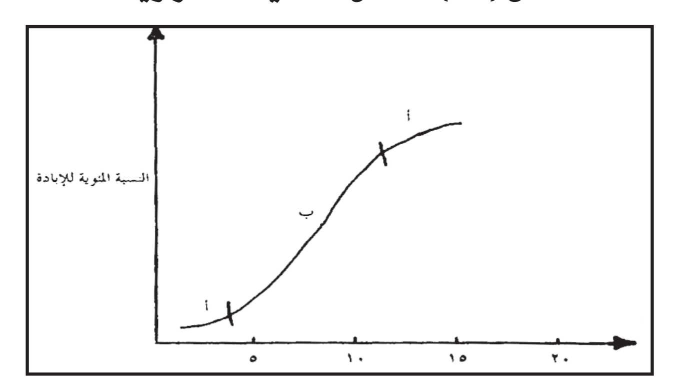
أى يطول ذيل المنحنى جهة اليسار، وذلك نتيجة لزيادة نسبة الأفراد الأكثر حساسية للمبيد في هذه المجموعة.

٥- المنحنى التكرارى المتجمع Cumulative frequency curve

عند محاولة رسم العلاقة بين تركيز المبيد والنسبة المئوية الكلية للإبادة (الفرق فى نسبة الأفراد الميتة بين كل تركيزين متتاليين يجمع على الميت من التركيز الأقل) نحصل فى النهاية على المنحنى التكراري المتجمع، وهو منحنى غير متماثل شبيه بحرف C، أو ما يطلق عليه منحنى السيجمويد Sigmoid curve شكل (٢-٥).



شكل (٢-٤) : أشكال المنحنيات التكرارية



شكل (٢-٥) : المنحنى التكرارى المتجمع عندما يمثل المحور السينى وحدات التركيز

وتمثل المنطقة (أ) جزءاً أسفل المنحنى يحتاج لزيادة فى التركيز حتى يظهر مستوى واضح من الإستجابة، وجزءاً آخر أعلى المنحنى، وفى هذا الجزء يحدث ثبات نسبى لدرجة الإستجابة حتى مع زيادة التركيز. أما المنطقة (ب)، فهي تشمل معظم أفراد العشيرة. وتتميز هذه المنطقة بأن أى زيادة- ولو طفيفة

- في تركيز المبيد تعقبها زيادة مضطردة في النسبة المئوية للإبادة. وهذه المنطقة مهمة علمياً. ويمثل الجدول (٢-١) مثال عددي لتحديد نوعى المنحنيين: التكراري المعتدل، والتكراري المتجمع.

ويختلف شكل منحنى التوزيع التكراري المتجمع بإختلاف تكوين مجموعة الأفراد المختبرة من حيث نسبة الأفراد الحساسة، ونسبة الأفراد المقاومة للمبيد المستخدم. وتمثل قمة المنحنى التكراري المعتدل أو الجزء المستقيم من المنحنى التكراري المتجمع (المنطقة ب) أكبر مجموعة من الأفراد التي تتماثل في درجة إستجابتها للمبيد، أى تكون هذه المنطقة حول التركيز الكافي لقتل ٥٠٪ من أفراد المجموعة المعرضة للمبيد، وبذلك يكون المنحنى أكثر حساسية للتغير فى التركيز حول هذه القيمة. وقد يكون هذا هو السبب فى إختيار قيمة LD_{50}، أو LC_{50} كأساس للمقارنة فى تجارب التقييم الحيوي. وأحياناً قد يتطلب الأمر معرفة قيم LD_{90}، أو LD_{95} للإستفادة بها فى التطبيق الحقلي. وتقدير هذه

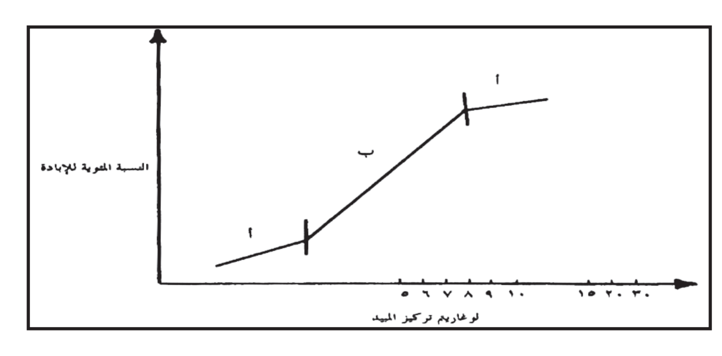
القيمة فى حالة إستعمال المنحنى التكراري المتجمع يكون على وجه التقريب، كما يصعب تقدير ميل المنحنى، أو تقدير نسبة الأفراد التي تقتل بتركيزات لم تستعمل فى التجربة، ولذا لابد من تحويل منحنى السيجمويد إلى خط مستقيم، أو ما يطلق عليه خط الإنحدار Regression Line.

جدول (٢-١) : أمثلة عددية للمنحيات التكرارية .

التركيز	الفرق في نسبة الأفراد الميتة بين كل تركيزين متتاليين (يستعمل في منحنى التكراري المعتدل أو ما تسمى مراكز الفئات)	النسبة الكلية للأفراد الميتة (يستعمل في منحنى التكراري المتجمع)
صفر	صفر	صفر
١	٢	٢
٢	٧	٩
٣	١٦	٢٥
٤	٢١	٤٦
٥	١٨	٦٤
٦	١٥	٧٩
٧	١١	٩٠
٨	٦	٩٦
٩	٣	٩٩
١٠	١	١٠٠

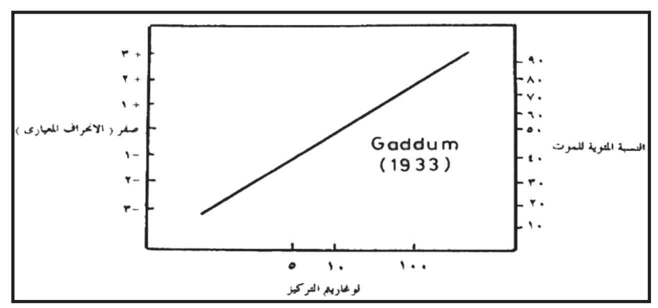
تحويل منحنى الإبادة إلى خط مستقيم

من المعروف أن درجة إستجابة الحشرات للمبيدات تتناسب طردياً مع لوغارتيم تركيز المبيد، وليس مع التركيز نفسه تبعاً لقانون" ويبر- فخنر Weber-Fecher" الذي أشار إلى أن مستوى حساسية الجهاز العصبي يرتبط بلوغاريتم المنبه. وعند محاولة رسم العلاقة بين لوغاريتم التركيز والنسبة المئوية للوفاة يلاحظ أن منحنى السيجمويد يقرب إلى الخط المستقيم، وذلك لأن التغير على مقياس لوغاريتمى يكون أبطأ من المقياس العادي حيث إن زيادة التركيز من١٠ إلى١٠٠ يؤدى إلى مضاعفة لوغاريتم التركيز فقط. وقد طرأ بعض التحسين على منحنى السيجمويد عند إستخدام لوغاريتم التركيز، إلا أن ما يعيبه صعوبة إيجاد درجات الإستجابة عند التركيزات خارج النطاق المختبر Exrtapolate شكل (٢-٦).



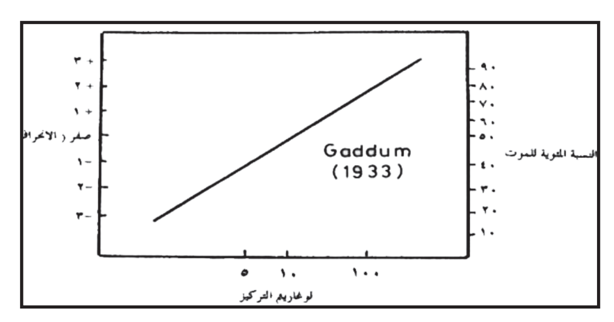
شكل (٢-٦): المنحنى التكرارى المتجمع عندما يمثل المحور السينى لوغاريتم التركيز

مما سبق تتضح ضرورة تحويل منحنى السيجمويد إلى خط مستقيم. وكما سبق الإشارة في منحنى التوزيع التكراري المعتدل، فإن إستجابة معظم الأفراد للمبيد تقع ما بين− ع،+ ع، حيث تمثل هذه المساحة حوالى٦٨،٢٧٪ من المساحة تحت المنحنى،وفى نفس الوقت تظهر العلاقة بين درجة الإستجابة ولوغاريتم تركيز المبيد على شكل حرف S معدل إلى حد ما،أى أن إستجابة معظم الأفراد تمثل الجزء المستقيم من المنحنى وهى المنطقة (ب). وإذا استعملت وحدات الإنحراف المعياري لتقدير الإستجابة، فإن كل وحدة إنحراف معياري ستمثل نسبة من الأفراد، وهذه النسبة ستزداد حول المتوسط، وستقل فى كلا الإتجاهين، أي أن إستعمال وحدات الإنحراف المعياري يعادل تركيز إستجابة غالبية الأفراد حول القيمة الوسطية لتركيز المبيد،وسيحدث شد أو فرد للمنحنى، بحيث يصبح مستقيماً. وقد كان Gaddum (عام١٩٣٣) أول من قام بمحاولة تحويل المنحنى إلى خط مستقيم، وذلك بإستعماله لوحدات الإنحراف المعياري للتعبير عن النسبة المئوية للإستجابة (نسبة الإبادة)، حيث رسم العلاقة بين الإستجابة معبراً عنها بوحدات الإنحراف المعياري، ولوغاريتم تركيز المبيد، وبذلك حصل على خط مستقيم، شكل (٢-٧).



شكل (٢-٧): خط لوغاريتم التركيز ونسبة الموت ، والمعبر عنها بوحدات الإنحراف المعياري

وقد وجد أن وحدات الإنحراف المعياري إما أن تكون سالبة، أو تساوى صفراً، أو تكون موجبة. ومن البديهي أنه لا توجد درجة إستجابة سالبة، ولذا قام Bliss عام (١٩٥٣) بإضافة العدده لجميع قيم الإنحراف المعياري، وبذا تحولت جميعها إلى قيم موجبة، وأطلق على هذه القيم المعدلة أسم وحدات الإحتمال Probability unit، أو البروبيت Probit. وعند رسم العلاقة التي تمثل درجات الإستجابة لتركيزات متزايدة من المبيد توضع نسب الإستجابة على مقياس بروبيت، والتركيزات على مقياس لوغاريتمى. وتظهر العلاقة في صورة خط مستقيم أو خط الإنحدار، أو ما يطلق عليه خط لوغاريتم الجرعة− الإحتمال Log- dose- Probit Line أو Ld-p Line. شكل (٢-٨).



شكل (٢-٨): خط لوغاريتم الجرعة - الإحتمال Ld- p Line

ولتسهيل رسم هذا الخط تم تحويل جداول نسب الوفاة إلى وحدات إحتمال (جدول٢-٢)، وتلا ذلك طبع وبيع أوراق بيانية ذات مقياس لوغاريتمي أفقي تسمى بأوراق لوغاريتم- بروبيت Log-propit papers، وفيها يقسم المحور السينى إلى وحدات لوغاريتمية والمحور الصادى إلى وحدات بروبيت من جهة، والنسبة المئوية للإبادة من الجهة الأخرى (جدول٢-٢). حتى يمكن رصد نتائج الإختبارات مباشرة على مثل هذه الأوراق، دون حساب وحدات البروبيت المقابلة للنسبة المئوية للإستجابة (الإبادة). وهذا الورق مقسم إلى دورات عادة تكون ثلاث.

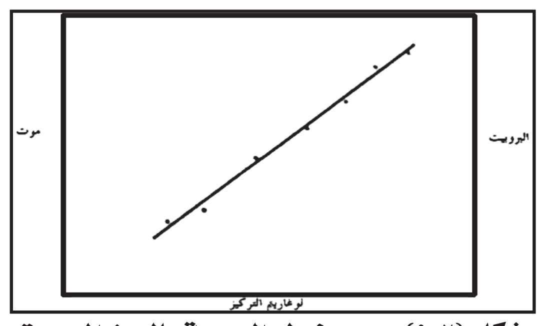
طرق رسم خط الإنحدار الذى يمثل منحنى السمية.

١- رسم الخط بالعين المجردة Straight Line is Fitted by eye

تعتمد هذه الطريقة على الخبرة والنظر، حيث يتم توقيع النقاط ، ويرسم خط يمر بغالبية النقط، وخاصة تلك التي تقع في المنطقة بين نسبة٢٠٪،٨٠٪ إبادة ، نظراً لأن النقط التي تقع في هذه المنطقة تمثل عدداً أكبر من الأفراد، بالمقارنة بتلك التي تقع في مستوى أقل من٢٠٪، أو أعلى من٨٠٪. والقيم المستخرجة من هذا الخط غالباً ما تكون متقاربة إلى حد كبير من النتائج المتحصل عليها بالتحليل الإحصائي. وإذا تعذر رسم الخط لقلة التركيزات المختبرة، أو لبعد النقط على الخط المستقيم، يلجأ إلى إحدى الطرق الإحصائية المعروفة، وأهمها طريقة المربعات الصغرى (شكل٢-٩)

جدول (٢-٢) : تحويل النسب المئوية للإبادة إلى وحدات بروبيت.

% Kill	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
00		2.67	2.95	3.21	3.25	3.36	3.45	3.52	3.59	3.66
10	3.72	3.77	3.82	3.87	3.92	3.96	4.01	4.05	4.08	4.12
20	4.16	4.19	4.23	4.26	4.29	4.33	4.36	4.39	4.42	4.45
30	4.48	4.50	4.53	4.56	4.59	4.61	4.64	4.67	4.69	4.72
40	4.75	4.77	4.80	4.82	4.85	4.87	4.90	4.92	4.95	4.97
50	5.00	5.03	5.05	5.08	5.10	5.13	5.15	5.18	5.20	5.23
60	5.25	5.28	5.31	5.33	5.36	5.39	5.41	5.44	5.47	5.50
70	5.52	5.55	5.58	5.61	5.64	5.67	5.71	5.74	5.77	5.81
80	5.84	5.88	5.92	5.95	5.99	6.04	6.08	6.13	6.18	6.23
90	6.287	6.34	6.41	6.48	6.55	6.64	6.75	6.88	7.05	7.33



شكل (٢-٩): رسم خط السمية بالعين المجردة

٢- الطرق الإحصائية Statistical methods

١.٢ طريقة المربعات الصغرى Least Square method

تعتمد هذه الطريقة على إعتبار الخط الذي يطابق النقط أحسن مطابقة هو الخط الذي يكون مجموع مربعات إنحراف النقط عنه أصغر ما يمكن، أي في نهايته الصغرى. ويتم بإستعمال معادلة الخط المستقيم.

$$Y = \bar{Y} + b\,(x - \bar{x})$$

Y = قيمة الإستجابة المتوقعة بالبروبيت

$\bar{Y}$ = ثابت، وهو الجزء المقطوع من المحور الصادي، ويكافئ عددياً متوسط الإستجابة = $\frac{\Sigma Y}{N}$

b = ميل الخط أو معامل الإنحدار

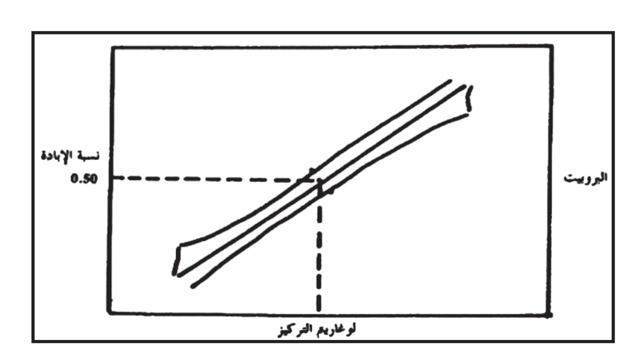
X = لوغاريتم التركيز

$\bar{x}$ = متوسط لوغاريتم التركيز $\left(\frac{\Sigma Y}{N}\right)$

ثم يتم الحصول على النسب المئوية للموت (الحسابية Calculated) والمقابلة لقيم البروبيت الناتجة. وتمثل نسب الموت مباشرة على ورق لوغاريتمي، وبهذا يمكن الحصول على خط مستقيم.

٢.٢ طريقة النقط المرجحة Weighting Points

وهى طريقة أكثر دقة من السابقة. ويتم في هذه الطريقة تقدير حدود الثقة Confidence or Fiducial Limits لجميع النقط، بحيث يكون لكل نقطة على الخط (LD_{50} مثلاً) فرقاً يضاف أو يطرح من القيمة الأساسية لتكون الحدود الدنيا والقصوى في هذه المنطقة (+) (شكل٢-١٠).ويعنى ذلك أن أى قيمة لمبيد تنحصر في نفس الحدود تعنى أن هذا المبيد لا يختلف معنوياً عن الآخر، فمثلاً إذا كانت قيمة LD_{50} لمبيد هو٢٫٥٤٣٢، ±٠٫٣، فإن هذا يعنى أن الحد الأدنى للقيمة هو ٢٫٤٥٦٨،والحد الأقصى هو٣٫٥٤٣٢.وإذا كانت قيمة LD_{50} لمبيد آخر٣٫١٢٥٤، فهذا يعنى عدم وجود فروق معنوية بين المبيدين.



شكل (٢-١٠): خط سمية يوضح طريقة النقط المرجحة.

خامساً: العوامل المؤثرة على التقييم الحيوي

هناك مجموعة من العوامل ذات تأثير كبير على النتائج المتحصل عليها في التقييم الحيوي، وبالتالي تؤثر على قيمتي LD_{50} وميل الخط. ومن أهم هذه العوامل:

(١) : عوامل متعلقة بالآفة (داخلية) Intrinsic Factors

١.١- نوع الآفة المختبرة Treated pest

يرجع إختلاف حساسية الأنواع تجاه المبيدات الكيميائية إلى الإختلاف فى التركيب التشريحي أو النظم الفسيولوچية للآفة مجال الإختبار، حيث تؤدى هذه الإختلافات إلى تفاوت قدرة الآفة على التقاط المبيد ونفاذيته، وإختلاف قدرة الأنسجة على تحليل هذه المركبات، ومدى إتاحة الفرصة لها حتى تحدث الأثر السام. وقد أشار Busvine (عام١٩٧١) إلى المثال التالي ليوضح إختلاف حساسية بعض يرقات حرشفية الأجنحة لمبيد الروتينون (انظر جدول٢-٣). وتظهر النتائج أن دودة الحرير أكثر حساسية لمبيد الروتينون بمعدل حوالي٢٠٠٠ مرة عند معاملتها قمياً، بالمقارنة بيرقات دودة ورق القطن، كما أنها أكثر حساسية للمبيد بمعدل١٦٠مرة، بالمقارنة بدودة اللوز القرنفلية.

جدول (٢-٣) حساسية بعض يرقات حرشفية الأجنحة لمبيد الروتينون

الحشرة	قيمة LD_{50} مللجم / جم
دودة الحرير	٠،٠٠٣
دودة اللوز القرنفلية	٠،٤٩
دودة ورق القطن	٥،٠

٢.١ السلالات المختبرة Treated strain

تختلف حساسية النوع الواحد فى إستجابته تبعاً لاختلاف السلالة، سواء أكانت حساسة، أم مقاومة للمبيد. وكلما زاد مستوى المقاومة، إرتفعت قيمة LD_{50}، والعكس صحيح، كما يتغير ميل الخط مع تغير مستوى المقاومة، وذلك تبعاً لدرجة التماثل بين أفراد السلالة كما سبق الذكر.

٣.١- العمر والطور Stage specificity & age

يزداد تحمل الآفة للمبيد بتقدم العمر في الطور الواحد، ولكن عند حساب التركيز أو الجرعة على أساس وحدة الوزن (ميكروجرام/جم من وزن الجسم) نجد أن تحمل بعض الأعمار ثابت فى الطور الواحد (تحمل الطور اليرقى من العمر الثاني إلى السادس ثابت في دودة ورق القطن). وزيادة مستوى التحمل مع تقدم العمر تعتبر زيادة غير حقيقية، فهى ترجع إلى زيادة وزن اليرقة. وتزداد حساسية اليرقة للمبيد أثناء الإنسلاخ. وقد يرجع إلى التغيرات الفسيولوچية والمورفولوچية التي تحدث للجليد أثناء الإنسلاخ.

كما يختلف تحمل النوع الواحد بإختلاف الطور، فمثلاً فى الحشرات ذات التطور الكامل يلاحظ أن الأطوار الساكنة (البيضة والعذراء) تكون أكثر تحملاً من الأطوار المتحركة النشطة (اليرقات

والحشرات الكاملة) وقد لا تظهر هذه الفروق مستوى التحمل في الحشرات ذات التطور الناقص أو عديمة التطور.

كما يختلف تحمل الطور الكامل بإختلاف العمر، فمثلاً تكون الذبابة المنزلية أكثر حساسية فى بداية الطور، ثم يزداد تحملها للمبيد بتقدم العمر، وبعد ذلك ينخفض مستوى تحملها وتصبح أكثر حساسية، فقد وجد أن تركيز الـ د.د. ت الذى يقتل ٩٢٪ من الذباب المنزلي في بداية خروج الحشرة الكاملة من العذراء يقتل ٦٥٪ فقط من الذباب المنزلي عمر١١ يوماً.

ويلزم أن يؤخذ في الإعتبار عند التطبيق الحقلي إختيار التوقيت المناسب للمكافحة، وهو وجود العمر والطور الأكثر حساسية. وعموماً.. فإن العمر اليرقى الأول يعتبر أكثر الأطوار ملائمة للمكافحة، بينما تحتاج الأعمار المتقدمة جرعات عالية جداً من المبيد، بالإضافة إلى عدم إمكان منع الضرر الناشئ منها، كما أن متبقيات المبيدات تستمر فترة طويلة وبتركيز عال، الأمر الذي يؤدى إلى حدوث نتائج عكسية على البيئة والأعداء الحيوية.

١. ٤- الجنس Sex

تختلف الذكور والإناث في مستوى تحملها للمبيدات. وغالباً ما تكون ذكور الحشرات أكثر حساسية من الإناث ويرجع جزء من الزيادة في تحمل الإناث للمبيدات إلى كبر حجمها، أما باقي التأثير، فيرجع إلى فسيولوجى الإناث وعموماً.. إذا صححت الجرعة ونسبت إلى وزن الجسم، فإن الإناث غالباً ما يكون تحملها أكبر. ويلاحظ أنه إذا إستخدم الذكور والإناث معاً في الإختبار فإن خط السمية سيكون أقل ميلاً عن ذلك الذى ينتج بإختيار جنس واحد. وذلك لإنخفاض مدى التجانس عند معاملة الجنسين معاً، بالمقارنة بمعاملة جنس واحد. وعموماً.. يفضل في إختبارات التقييم الحيوي أن تكون العشيرة المختبرة ممثلة تماما من كل جنس (النسبة الجنسية ١:١).

١. ٥- الحجم Size

من المعروف أنه كلما زاد وزن الحشرة إحتاجت إلى كمية أكبر من المبيد، حتى يتم قتلها، والعكس صحيح. والواقع أن الجرعة الموصى بها يجب أن تكون أضعاف الجرعة القاتلة على أساس إنخفاض مستوى نفاذ المبيد فى الحشرة تحت ظروف الحقل، واحتمال زيادة تمثيل المبيد إلى مركب غير سام، وانخفاض الكمية من المبيد التى تصل إلى مكان التأثير.

(٢): عوامل متعلقة بالبيئة المحيطة (خارجية) Extrinsic Factors

١.٢- الحرارة Temperature

تتأثر الكثير من النظم الفسيولوجية بدرجة الحرارة المحيطة بالآفة، كما تتأثر مظاهر فعل المبيد على النظام الحيوي بدرجة الحرارة السائدة. وقد أظهرت الدراسات مدى تأثير درجة الحرارة التى تربى عليها الحشرات قبل الإختبار (قبل المعاملة)، أو درجة الحرارة أثناء وبعد المعاملة على مستوى إستجابة الآفة للمبيد المعامل. ويرجع تأثير الحرارة إلى واحد أو أكثر من العوامل الآتية:

× تأثير درجة الحرارة على فسيولوچيا الحشرة، فكلما كانت درجة الحرارة مناسبة، تمكنت الحشرة من تحمل تركيزات كبيرة من المبيد دون أن تقتل.

× تأثير درجة الحرارة على النظم الإنزيمية المسئولة عن تنشيط أو هدم المبيد داخل جسم الحشرة
× تأثير درجة الحرارة على طبيعة وخواص المبيد الذي تتعرض له الحشرة.
× تأثير درجة الحرارة على نشاط الحشرة، وبالتالي على مقدار ما تلتقطه من المبيد، وذلك فى حالة إختبار متبقيات المبيدات.

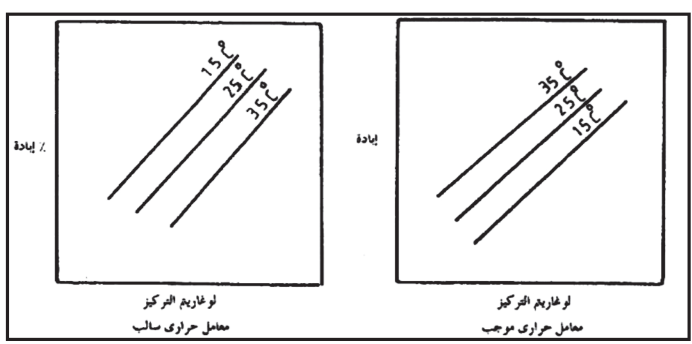
٢.١.١ - تأثير حرارة ما قبل المعاملة Pre- treatment temperature

تؤثر درجة الحرارة فى نطاق درجات الحرارة التي تكون فيها الحشرات طبيعية في سلوكها، فالحشرات التى تربى على درجات الحرارة غير المناسبة (العالية أو المنخفضة) تكون أصغر في الحجم نسبياً من تلك المرباة تحت درجات حرارة نموذجية. ويؤدى صغر الحجم والوزن إلى تغير في مستوى حساسية الحشرة للمبيد. وقد وجد أن تحمل الصرصور الأمريكي لد د. د. ت وغيره من مشابهاته يزداد عند التربية على درجة حرارة منخفضة. وقد يرجع ذلك إلى تأثير الحرارة على دهون الجسم، حيث يصبح الدهن في صورة غير مشبعة على درجة الحرارة المنخفضة، وبذا تكون له قدرة ذوبان عالية للمبيدات. ويؤدى ذلك إلى إرتفاع مستوى تخزينها في الأنسجة الدهنية بعيداً عن منطقة التأثير، وبالتالي يرتفع مستوى تحمل الحشرة.

٢.١.٢- درجة حرارة الإختبار Temperature of testing

تؤثر درجة الحرارة أثناء الإختبار على سرعة إنتشار المبيد وإمتصاصه وتطايره، كما أنها تؤثر على سرعة أعراض التسمم. وهناك مبيدات أكثر سمية على درجة الحرارة المرتفعة، مثل معظم المبيدات الفوسفورية، ومركبات السيكلودايين، والكاربامات. ويطلق على هذه المبيدات أنها ذات معامل حراري موجب Positive temperature coefficient، كما أن هناك مجموعة من المبيدات تزداد سميتها على درجة الحرارة المنخفضة، مثل الـ د. د. ت، ومعظم البيرثرويدات المخلقة، ويطلق عليها أنها ذات معامل حرارى سالب Negative temperature coefficient . ويعتقد أن سبب ذلك هو زيادة نشاط الإنزيمات الهادمة لهذه المبيدات على درجة الحرارة المرتفعة، وإنخفاض نشاطها على درجة الحرارة المنخفضة، مما يزيد من سميتها.

وعموماً.. فإن درجة الحرارة المختارة فى تجارب التقييم الحيوي يلزم أن تكون مساوية لدرجة حرارة البيئة عند مكافحة الحشرة فى الحقل شكل (٢-١١).



شكل (٢-١١): تأثير درجة الحرارة على كفاءة المبيد الإبادية

٣.١.٢- تأثير حرارة ما بعد المعاملة Post-treatment temperature (Ptt)

بعد المعاملة بالمبيد الحشري نجد أن الحشرات التى لم تقتل قد تنجح فى التخلص من السم بشكل أو بآخر، وتشفى تماماً، وتتم عملية التخلص بالإفراز، أو بالهدم البيوكيميائى للمبيد، أو بالإنتشار. وتزداد فرصة الشفاء مع رفع درجة الحرارة، وعلى العكس من ذلك.. فإن لدرجة حرارة ما بعد المعاملة تأثير على فقد الماء، ونقص مخزون الغذاء. ويزداد هذا التأثير فى وجود المبيد الحشري، الأمر الذي قد يتيح زيادة نسبة الموت.

٢.٢ - الرطوبة Humidity

مازالت المعلومات المتاحة عن تأثير رطوبة الجو على مستوى حساسية الحشرة لفعل المبيد الكيميائي غير كافية. وعموماً.. تفوق أهمية درجة الحرارة وتأثيرها على سمية المبيد عن أهمية نسبة الرطوبة بكثير،وذلك فى تأثيرها على إختبارات التقييم الحيوى. وقد لوحظت زيادة تأثير مخلفات مبيد الـ د. د. ت. على خنافس الدقيق الصدئية بزيادة درجة الرطوبة، كما يؤدى إرتفاع نسبة الرطوبة إلى خفض سمية مبيد الـ د.د.ت ضد الذباب المنزلى. ويلاحظ فى الحقل تقلب نسبة الرطوبة إلى حد كبير، وتلعب دوراً هاماً فى حياة اليرقات الحديثة لحرشفية الأجنحة، حيث تحتاج يرقات ديدان اللوز الحديثة الفقس إلى مستوى رطوبة مرتفع، لذا تفقس دائماً في الصباح الباكر، بينما التربية تحت ظروف الرطوبة المنخفضة فى المعمل تؤدى إلى موت عدد كبير من اليرقات. ويعتبر ثبات الرطوبة داخل المعمل عملية مكلفة إقتصادياً. ويمكن التحكم فى نسبة الرطوبة بإستخدام المجففات الزجاجية، والتى تحتوى على محاليل مشبعة من أملاح مناسبة.

٣.٢ - الغذاء (الإمداد الغذائى) Food Supply

تؤثر أنواع الغذاء على مدى قابلية الحشرات للتأثر بالمبيدات. ويؤثر الغذاء الذي تتربى عليه الحشرات من حيث النوع والكمية على حجم وقوة ودرجة تحمل الحشرات لفعل المبيدات، وعليه.. فإن التغذية الجيدة للحشرة تعطى حجماً أكبر وقدرة أعلى على تمثيل المبيد، مما يزيد من درجة تحمل الحشرة لفعله، كما وجد أن إختلاف الطعام يحدث تفاوتاً فى تحمل الأفراد. وتختلف درجة التحمل إذا غذيت الحشرات عقب المعاملة، عنها لو تركت صائمة دون غذاء لفترة طويلة نسبياً وعموماً.. تفضل تغذية الحشرات بعد المعاملة لخفض معدل الموت الطبيعي.

٤.٢ - الضوء Illumination

تؤثر كثافة الضوء على مستوى نشاط عديد من الحشرات، وهذه قد تؤثر مباشرة على مدى التحمل لفعل المبيد وكذا على مستوى التمثيل وقد يؤثر بطريق غير مباشر على مقدار ما تلتقطه الحشرة من المبيد. وقد وجد أن الذباب المنزلى يكون أكثر حساسية للتأثير بمخلفات الـ د. د. ت فى وجود الإضاءة أكثر منه في الظلام، ويرجع ذلك إلى نشاط الذباب المنزلي بالنهار، حيث توجد الإضاءة، بالمقارنة بالليل (الإظلام). وتجرى إختبارات التقييم الحيوي لحشرة دودة اللوز العمر اليرقى الأول من الساعة ٥-١٠ بعد منتصف الليل، حيث يتم فى هذه *Diparopsis castanea* الفترة فقس البيض.

٥.٢ - **معدل التزاحم** Population density

معدل التزاحم له تأثير غير مباشر على مدى تحمل الحشرة للمبيد، حيث يؤدى التزاحم أثناء التربية إلى صغر حجم الحشرات، كما تتميز بمعدل أكبر في النشاط، وفى زيادة مستوى التمثيل الغذائي، وبالتالي يقل معدل تحمل الحشرة للمبيد. وعلى العكس من ذلك.. فقد لوحظ إزدياد تحمل حشرة *Sitophilus granaries* لغاز ثانى كبرتيور الكربون مع زيادة معدل تزاحمها. وهناك بعض الحشرات، مثل يرقات *Heliothis*، تتمتع بخاصية الإفتراس، لذا يلزم أن تربى وتعامل في صورة فردية. وعموماً.. يجب أن يكون عدد الأفراد المعرض لسطح ما ثابتاً فى كل معاملة.

(٣): عوامل متعلقة بالمبيد وطريقة التقييم

١.٣- نوع المبيد Type of pesticide

تتباين سمية المبيدات المختلفة للنوع الواحد من الحشرات، وبالتالى تختلف قيم LD_{50} والميل الناتج، وعادة يزداد ميل خط السمية فى حالة المبيدات الشديدة السمية، وذلك لتماثل الحشرات فى استجابتها للمبيد الشديد السمية وكلما إزدادت سمية المبيد، إنخفضت قيمة LD_{50}. وكثيراً ما تتوازى خطوط السمية، أى تتماثل فى الميل عند إختبار مجموعة من المبيدات ذات طريقة الفعل المتشابهة وإختلاف ميل خطوط السمية قد يعنى إختلاف طريقة تأثير المبيد على الحشرة.

٢.٣- نوع المذيب Type of Solvent

تنخفض قيمة LD_{50} كلما كان المذيب يعمل على زيادة ما تلتقطه الحشرة من المبيد. ويزيد مذيب الأسيتون من سمية التركيزات المنخفضة عند معاملة المبيد قمياً، بينما يقلل من تأثير التركيزات المرتفعة، وذلك لأن الأسيتون يسمح بترسيب المبيد، فلا تمتص إلا نسبة صغيرة منه داخل جسم الحشرة، وبذا ترتفع قيمة LD_{50}، ويقل ميل الخط. أما الزيوت المعدنية التى تساعد على إنتشار المبيد وتوزيعه، فإنها تخفض من قيمة LD_{50}، وبالتالي تقلل من مستوى مقاومة الحشرة المعاملة للمبيد.

٣.٣- التعبير عن تركيز المبيد Expression of pesticide concentration

يقاس تركيز المبيد كما سبق الذكر، بوحدات، مثل جاما (ميكروجرام Ug) مبيد لكل حشرة (Ug/ insect)، أو ميكروجرام مبيد لكل وحدة من وزن الحشرة (Ug/ gm. Body weight)، أو جزء في المليون ppm، أو كنسبة مئوية (٪) وتبعاً لذلك... تختلف قيم LD_{50} الناتجة. ولا يؤثر تمييز التركيز على ميل الخط، لأن التمييز يؤثر على جميع التركيزات بنسبة ثابتة.

٤.٣- طريقة المعاملة Method of application

تقل قيمة LD_{50}، ويزداد ميل الخط بإتباع الطرق الشديدة التأثير مثل الحقن. وقد تقل الفروق في الإستجابة بين مجموعة من الحشرات عند حقن المبيد فيها داخلياً. ويكون ميل خط السمية أكبر عند تعريض خنافس الدقيق للبيرثرم بطريقة الرش ، عنه عند تعريض الحشرات لمتبقي المبيد على ورق الترشيح . ويرجع ذلك إلى إختلاف كمية المبيد التي تصل إلى مواقع التأثير في الحشرة.

٥.٣ - طول فترة التعريض Length of exposure period

كلما طالت فترة التعريض لتركيز معين من المبيد زادت سمية نفس هذا التركيز من المبيد، وبالتالي تقل قيمة LD٥٠، ويؤثر طول فترة التعريض للمبيد على درجة مقاومة سلالة ما عند مقارنتها بسلالة أخرى، فلا يظهر الفرق واضحاً فى قيم LD٥٠، لسلالتين عندما يكون التعرض لفترة قصيرة، بينما يظهر هذا الفرق بوضوح مع إطالة الفترة، حيث لا تتحمل الأفراد الحساسة التعرض للتركيز لفترة طويلة، بينما تتمكن الأفراد المقاومة من الإستمرار فى تحمله.

وعموماً..تزداد نسبة الموت بطول فترة التعريض، وتنخفض قيمة LD٥٠، ويزداد ميل الخط حتى مستوى معين تثبت عنده هذه القيم.

٦.٣- الفترة من المعاملة حتى تقدير الإبادة Period until counting

ترتفع نسبة الإبادة كلما طالت الفترة من وقت معاملة الحشرة بالمبيد حتى تقدير نسبة الإبادة، وذلك حتى فترة معينة لا تزداد فيها نسبة الموت، وذلك لأن جميع الأفراد المنتظر قتلها بهذا التركيز من المبيد تكون قد قتلت فعلاً، فإذا تم عد الميت بعد ساعتين تكون نسبة الوفاة أقل من تلك المتحصل عليها بعد ٢٤ساعة مثلا. ويختلف طول الفترة التى يثبت بعدها عدد الحشرات الميتة بإختلاف نوع الحشرة ونوع المبيد. وكلما طالت الفترة من التعريض حتى حساب النتائج يظهر المبيد أكثر سمية، فتنخفض قيمة LD٥٠، ويزداد ميل الخط، وذلك حتى فترة معينة تثبت بعدها هذه القيم.

العوامل الواجب مراعاتها عند إجراء إختبارات التقييم الحيوى

عند تقدير مستوى إستجابة مجموعة من أفراد نوع معين من الحشرات تجاه مبيد ما يلزم أن يؤخذ فى الإعتبار العوامل الآتية:

× يجب أن تكون هناك علاقة ثابتة بين تركيز المبيد المستعمل والجرعة الحقيقية التي تؤثر على الحشرة

× يلزم توخى الدقة فى إختيار المذيب المناسب، وعمل محاليل المبيدات.

× يراعى تقدير نسبة الإبادة بدقة متناهية، فقد تستعيد الحشرات نشاطها بعد أن يعتقد أنها ماتت بالتركيز المستعمل من المبيد.

× زيادة عدد الحشرات المعاملة قدر الإمكان، حتى يكون تمثيل العشيرة المختبرة حقيقياً.

× يجب إختيار طريقة المعاملة المناسبة والسهلة، بحيث يمكن إجراؤها عدة مرات.

× كلما أرتفع ميل خط السمية إزدات حساسية الطريقة المستعملة فى الإختبار، هذا..إذا استعملت حشرات متماثلة لتقدير حساسية الإختبار. أما إذا إستعملت طريقة معاملة واحدة لإختيار مجاميع توحد طريقة المعاملة إذا كان الغرض تقدير درجة حساسية أو مقاومة مجموعات مختلفة من الحشرات لفعل مبيد ما.

× عند قياس مستوى سلالة حقلية بالمقارنة بالسلالة الحساسة، يفضل أن يكون قياس مستوى السلالة الحساسة مع كل إختبار حتى تكون المقارنة أقرب للحقيقة.

خواص خط السمية

لكي يكون خط السمية مستقيماً لابد من توفر شرطين أساسيين هما:

- أن يكون توزيع حساسية الأفراد طبيعياً؛ أى تمثل بالمنحنى التكراري المعتدل، وأن تكون الأفراد المختبرة ممثلة تحت الإختبار تمثيلاً حقيقياً. وإذا كان هناك إختلاف واضح بين الأفراد في درجة إستجابتهم للمبيد المعامل، كأن تكون العينة المختبرة تابعة لمجموعتين مختلفتين من العشائر، فإن العلاقة لا يمكن أن تمثل خط، بل تمثل بمنحنى.
- أن تكون نسبة المبيد الذي يدخل جسم الحشرة إلى الكمية الكلية التي تعرضت لها ثابتة قدر الإمكان، وذلك في حدود التركيزات المستعملة. ويمكن التعبير عن ذلك بالمعادلة الآتية:

الجرعة من المبيد التي تدخل جسم الحشرة= ثابت× كمية المبيد التي تتعرض له الحشرة. ويتغير الثابت بتغير طريقة المتبقيات. ويرى البعض أخذ عامل حجم ووزن الحشرة في الإعتبار، حيث يرتبط الوزن بمساحة السطح المعرض من الحشرة داخلياً أو خارجياً حيث أن مساحة السطح المعرض من الحشرة للمبيد= وزن الحشرة × $\frac{٢}{١}$ ، ثم تعدل الجرعة المتوسطة للموت $LD_{٥٠}$، بحيث

$$= LD_{50} \times \frac{\text{مساحة السطح المعرض}}{\text{وزن الحشرة}} .$$

وقد أقترح Bliss عام ١٩٣٦ تعديل قيمة $LD_{٥٠}$ كما يلي:

$LD_{٥٠}$ = ثابت× (وزن الحشرة)، حيث إن هـ = دالة وزن جسم الحشرة = ١,٥.

دلالات خط السمية

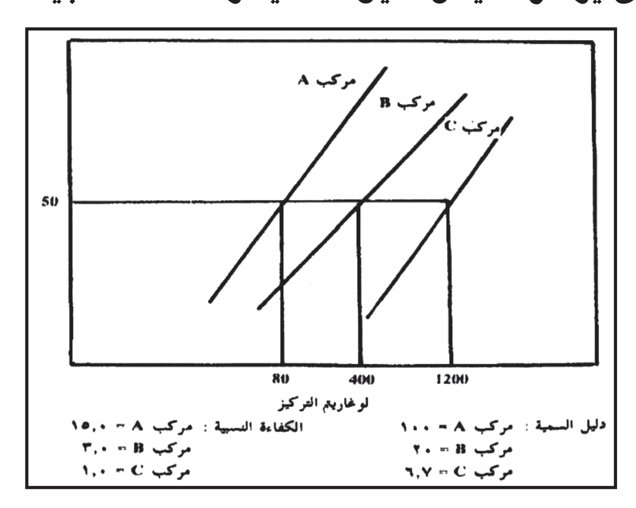
١- يفيد خط السمية في تقدير قيمة $LD_{٥٠}$، $LC_{٥٠}$، وهى الجرعة أو التركيز الكافي لقتل٥٠٪ من الأفراد المعرضة له، كذلك قد يعبر عنه بإصطلاح (Effective dose $LD_{٥٠}$). وهذه القيمة هامة جداً في تقدير درجة حساسية السلالة المختبرة، كما تفيد في مقارنة سمية مجموعة مختلفة من المركبات على نوع معين من الحشرات، أو مقارنة حساسية سلالات مختلفة لمبيد معين. وعند تقييم كفاءة مجموعة من المبيدات ضد آفة ما تحسب قيمة دليل السمية Toxicity index وفقاً لمعادلة (Sun عام١٩٥٠) على النحو التالي:

$$\text{دليل السمية} = \frac{\text{قيمة } LD_{50} \text{ لأكثر المبيدات المختبرة كفاءة}}{\text{قيمة } LC_{50} \text{ للمبيد الآخر}} \times 100$$

مع إعطاء أفضل مبيد (له أصغر قيمة $LD_{٥٠}$) درجة١٠٠، وتأخذ المبيدات الحشرية درجات أقل من ١٠٠ بالنسبة لقيم $LD_{٥٠}$ لها/ كما يمكن مقارنة كفاءة المبيدات الحشرية بعضها ببعض بتقدير الكفاءة النسبية Relative potency، ويعبر عنه بعدد مرات Folds كفاءة المركب، بالمقارنة بأقل مركب يحدث تأثيراً ساماً (أعلى قيمة فى $LC_{٥٠}$) :

الكفاءة النسبية = (قيمة LC_{50} لأقل المبيدات المختبرة كفاءة) / (قيمة LC_{50} للمبيد الآخر) = ... مرة

والمثال التالى يوضح مقياس دليل السمية والكفاءة النسبية شكل (٢-١٢)



شكل (٢-١٢): دلالات خط السمية والكفاءة النسبية للمبيد

٢- يفيد الميل في معرفة درجة تماثل الأفراد المختبرة من حيث إستجابتها للمبيد. وكلما كانت الأفراد أكثر تماثلاً Homogenous فى حساسيتها أو مقاومتها للمبيد، زاد ميل الخط، وكان أكثر إنحداراً Steepness. وكلما كانت الأفراد أقل تماثلاً فى إستجابتها للمبيد، قل ميل الخط، وكان أكثر أفقية Flatness. وميل الخط مهم جداً فى معرفة موقف السلالة من حيث درجة مقاومتها للمبيد، والتنبؤ بظهور المقاومة ، والتفرقة بين التحمل الفائق والمقاومة. وتماثل ميل الخطوط يدل على تماثل طريقة الفعل السام. ويمكن معرفة مدى ميل الخط بحساب نسبة $\frac{LC90}{LC_{50}}$ وكلما قلت القيمة الناتجة، دل ذلك على زيادة ميل الخط والعكس صحيح.

سادساً : بعض العلاقات والمتغيرات المرتبطة بخطوط السمية

١- الحصول على سلالة مقاومة لمبيد ما عن طريق الضغط الإنتخابى

Insecticide selection pressure

يمكن تحت الظروف المعملية التوصل إلى سلالة مقاومة لمبيد ما معلومة درجة مقاومتها، كما يمكن في نفس الوقت دراسة تطور ونمو ظاهرة المقاومة Development of resistance. وتتطلب هذه الدراسة وجود سلالة قياسية (حساسة) Susceptible strain. نأخذ مجموعة من أفراد هذه السلالة ونعرضها لجرعات تسبب الموت بنسبة ٣٠٪ من الأفراد ($LD_{٣٠}$)، إختيرت هذه الجرعة حتى لا تتعرض

السلالة لضغط إنتخابى قاس عند تعريضها مثلاً $LD_{٩٠}$، الأمر الذي قد يؤدى إلى تدهور السلالة، ثم يعرض الجيل الأول لنفس الجرعة، ويقاس مستوى المقاومة، وتترك الأفراد الحية للتزاوج. ويعرض الجيل الثاني لنفس الجرعة، ويقاس مستوى المقاومة، وتترك الأفراد الحية للتزاوج، وهكذا لعدة أجيال حتى نصل إلى مستوى المقاومة شكل (٢-١٣).

والمثال المبسط التالي يوضح ذلك.

الجيل الأول $F^{١} = \frac{LD_{٥٠}\ F^{١}}{LD_{٥٠}\ s.s.} = ١$ (السلالة حساسة)

الجيل الثاني $F^{٢} = \frac{LD_{٥٠}\ F^{٢}}{LD_{٥٠}\ s.s.} = ٢$ (تحمل طبيعي)

الجيل الثالث $F^{٣} = \frac{LD_{٥٠}\ F^{٣}}{LD_{٥٠}\ s.s.} = ٢،٩$ (تحمل فائق)

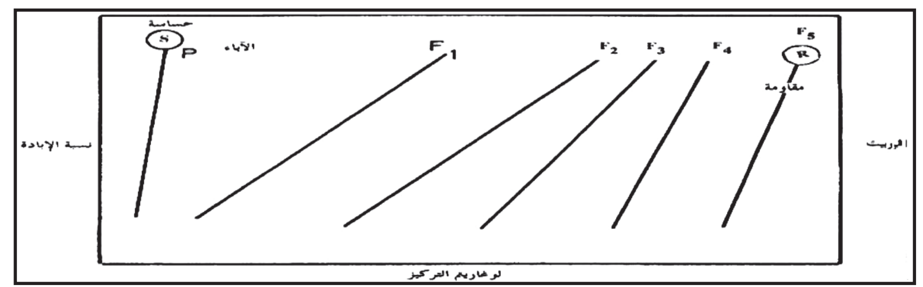
الجيل الرابع $F^{٤} = \frac{LD_{٥٠}\ F^{٤}}{LD_{٥٠}\ s.s.} = ٦،٥$ (تحمل فائق)

الجيل الخامس $F^{٥} = \frac{LD_{٥٠}\ F^{٥}}{LD_{٥٠}\ s.s.} = ١٠،٠$ (أو أكثر مقاومة)

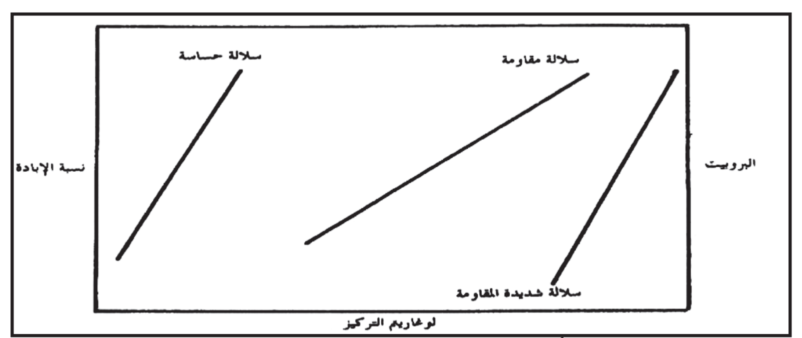
وقبل معاملة أى مجموعة حشرية بالمبيد يكون معظم أفرادها حساساً، والقليل منها مقاوماً (لا يزيد عن ١٪). وهذه النسبة قد تتاح لها فرصة الدخول فى الإختبار، وحتى لو دخلت، فهي لا تؤثر على النتيجة. ويظهر التماثل فى نتيجة اختبار السلالة كما لو كانت حساسة، وبذا تكون $LD_{٥٠}$ منخفضة، وميل الخط شديد الإنحدار (مؤشر لمستوى الحساسية المرتفع). وبتكرار استعمال المبيد يقتل عدد من الأفراد الحساسة، بينما لا تتأثر الأفراد المقاومة، فتزداد نسبة الأخيرة فى المجتمع، وهكذا حتى نصل إلى مستوى المقاومة المرتفع بإستمرار التعريض للمبيد الحشري. وينطبق ذلك على حالات المقاومة التى ظهرت فى الطبيعة، أو التى تم الحصول عليها بالضغط الإنتخابى تحت ظروف المعمل. وحتى الآن لم نصل إلى وجود سلالة جميع أفرادها مقاوم فى الطبيعة، وذلك لأنه لا يمكن الإستمرار فى إستخدام المبيد عندما تظهر نسبة كبيرة من الأفراد المقاومة لهذا المبيد، بل يتم استبداله بمبيد آخر. وإذا فرض أن استمر إستعمال المبيد، فإن نسبة من الأفراد تتفادى الرش أو تهرب منه إلى منطقة أخرى (التجنب Avoidance)، كما أن حشرات حساسة من مناطق مجاورة غير مرشوشة بالمبيد قد تنتقل إلى المناطق المرشوشة وتختلط بالحشرات هناك.

ويفسر ذلك بأن المقاومة ترجع إلى وجود چين أو چينات خاصة بالمقاومة، حيث أن إستعمال المبيد يقتل نسبة من الأفراد الحساسة كل جيل وتزداد نسبة هذه الچينات بين الأفراد المتبقية. وكلما زاد عدد چينات المقاومة في تركيب الفرد الوراثي، أزداد مستوى مقاومته للمبيد. ومع إستمرار الضغط الإنتخابى تزداد قيمة $LD_{٥٠}$، وينخفض ميل الخط حتى نصل إلى سلالة على أقصى درجة من عدم

التماثل، ثم يأخذ الميل في الإزدياد مرة ثانية مع زيادة تماثل أفراد السلالة (كما هو واضح في الشكل ٢-١٤)



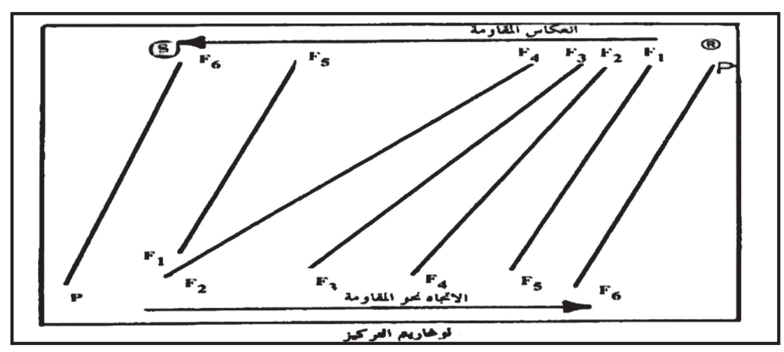
شكل (٢-١٣): نمو وتطور مقاومة حشرة تجاه مبيد معين مع تعرضها لضغط إنتخابى بجرعة تحت مميتة لعدة أجيال متعاقبة



شكل (٢-١٤): خطوط السمية الناتجة أثناء ضغط إنتخابى بمبيد ما لتكوين سلالة مقاومة للمبيد - لاحظ إختلاف ميل الخط

٢- فى حالة إنعكاس المقاومة Reversion of resistance

تزداد قيمة LD٥٠، ويتغير ميل الخط تبعاً لمستوى المقاومة التى تصل إليها السلالة. وعند توقف استخدام المبيد يحدث ما يطلق عليه إنعكاس المقاومة، أى أن ما يحدث لخط السمية هو عكس ما يظهر فى حالة تكوين سلالة مقاومة للمبيد، حيث يتحرك الخط من اليمين إلى الشمال؛ أى إتجاه التركيزات المنخفضة،فتقل قيمة LD٥٠، ويتغير ميل الخط، بعكس ما يحدث عند تكوين السلالة المقاومة شكل (٢-١٥).



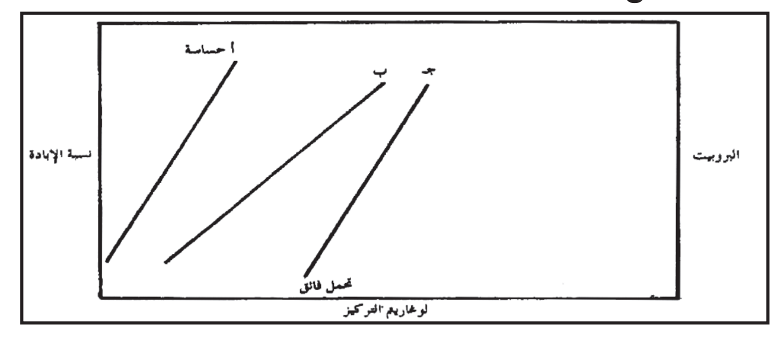
شكل (٢-١٥): خطوط السمية تبين التحرك من المقاومة إلى إنعكاس المقاومة والعكس.

٣- إذا لم يوجد بالسلالة الحساسة أى فرد مقاوم أو ذى تحمل فائق

إذا كان لدينا٢١٠٠ حشرة من نوع ما – عرض منها١٠٠ فرد للإختبار، ورسمنا خط السمية فإن الخط الناتج هو (أ). وإذا عرضنا الألفي حشرة الباقية لتركيز كاف لقتل٥٠٪ من الأفراد يتبقى١٠٠٠ فرد أكثر تحملاً للمبيد. وبإعادة الإختبار عليها بغرض أن إستعمال المبيد فى الإختبار الأول لن يؤثر على نتيجة الإختبار الثاني (افتراض نظري غير صحيح عملياً)، فإن خط السمية سيكون كالخط (ب)، حيث لا ترتفع درجة تحمل الأفراد ذوى القدرة الأكبر على تحمل المبيد، فى حين تكون نسبة الأفراد الأكثر حساسية قد نقصت.

٤- إذا وجدت بالسلالة نسبة ضئيلة من الأفراد ذوى التحمل الفائق

مع إستمرار الضغط الإنتخابى بالمبيد تزداد نسبة الأفراد ذوى التحمل الفائق. وفى النهاية يصبح الجميع ذوى تحمل فائق، وتزداد قيمة LD_{50} ، من٢-٩ أمثال (أقل من عشرة أمثال، والتى تمثل بداية المقاومة، ويكون ميل الخط (ج) مماثلاً لما كان عليه فى حالة السلالة الحساسة شكل (٢-١٦).



شكل (٢-١٦): خط السمية للسلالة الحساسة والسلالة التى بها نسبة قليلة ذات تحمل فائق .

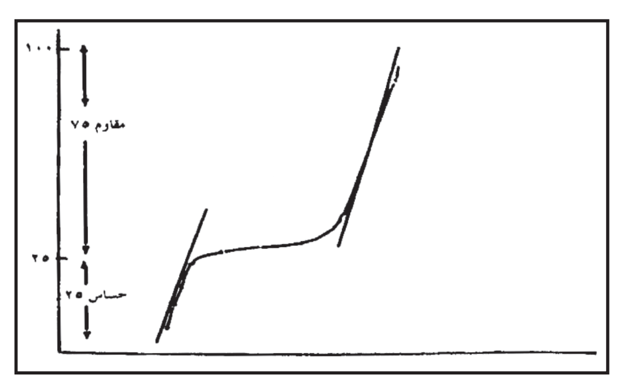
٥- إذا كانت الأفراد المختبرة خليطاً من أفراد حساسة وأخرى مقاومة

كما سبق ذكره لكي تحصل على علاقة خطية بين لوغاريتم تركيز المبيد ودرجة الإستجابة بالبروبيت يلزم أن تمتاز العشيرة بصفة التماثل النسبي، وهى تتبع فى ذلك منحنى التوزيع المعتدل وهذا يظهر بوضوح فى حالة السلالة الحساسة وحالة السلالة الشديدة المقاومة، ولكن تحتوى السلالات الموجودة فى الطبيعة على خليط من أفراد حساسة وأخرى مقاومة، وذلك نتيجة لإستعمال المبيدات.

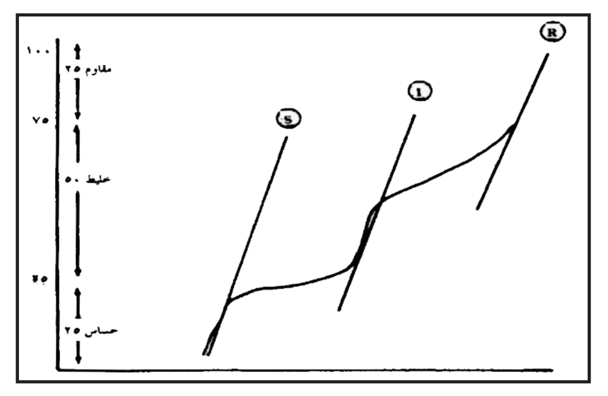
وفى مثل هذه العشائر إما أن تكون صفة المقاومة سائدة شكل (٢-١٧)، حيث نجد أن الأفراد المختلطة فى تركيبها الوراثي لجين المقاومة تماثل الأفراد المقاومة فى تحملها للمبيد، أو تكون صفة المقاومة متنحية، وهى تماثل الأفراد الحساسة.

وهناك رأى مخالف يشير إلى أن المقاومة ليست سائدة تماماً أو متنحية تماماً، ولذا.. فإن الفرد الهجين ذا التركيب الوراثي المختلط سيختلف تحمله إلى حد ما عن الأفراد الحساسة أو المقاومة. وفى هذه الحالة إذا أختبر تحمل عشيرة مختلطة من أفراد حساسة وأخرى هجين، فإن خط السمية لن يكون مستقيماً ، بل سينثني عند نسبة الوفاة المقابلة لنسبة الأفراد الحساسة فى العينة المختبرة.

وتتكون هضبة شكل (٢-١٨). وفى هذه المنطقة لا تؤدى زيادة تركيز المبيد إلى زيادة نسبة الموت. وإذا وجد أفراد حساسة وأخرى هجين وثالثة مقاومة، فإن الخط سينثني مرة أخرى عند النسبة المقابلة لمجموع نسبة الحساس والهجين. وكلما زاد الفرق بين تحمل الأفراد الحساسة والأفراد الهجين أو المقاومة، كبرت الهضبة الممثلة لذلك.



شكل (٢-١٧): السيادة التامة Complete dominance



شكل (٢-١٨): السيادة غير التامة Partial dominance

وكمثال لما سبق ما وجد عند دراسة تحمل بعوض الأنوفيليس للديلدرين. فعند محاولة رسم خط مستقيم يمثل العشيرة كلها، فسيكون هو الخط (أ)، ولكن إذا رسم الخط الذى يصل النقط السبع ببعضها (ب)، فسيظهر منحنى وبه هضبة عند نسبة وفاة ٧٩٪، فإذا أخذت هذه النسبة للدلالة على نسبة الأفراد الحساسة فى العشيرة ، فإن الثلاث نقط الأولى تمثل الأفراد الحساسة التي تقتل بالتركيزات المنخفضة من المبيد، حيث لا تؤدى هذه التركيزات إلى قتل أى فرد مقاوم. وتمثل هذه النقط، كما يظهر في الشكل (٢-١٩)، حوالي٤٥،٦٤،٧٥٪ من المجموع الكلى للأفراد الحساسة والمقاومة معاً.

ويمكن تعديل هذه النسبة على أساس تعداد الأفراد الحساسة فقط كالآتي:

٤٥٪ نسبة موت من المجموع الكلى تمثل = $\frac{٤٥ \times ١٠٠}{٧٩}$ = ٧٥٪ تقريباً من الأفراد الحساسة فقط.

٦٤٪ نسبة موت من المجموع الكلى تمثل = ٦٤ × ١٠٠ / ٧٩ = ٨١٪ تقريباً من الأفراد الحساسة فقط.

٧٥٪ نسبة موت من المجموع الكلى تمثل = ٧٥ × ١٠٠ / ٧٩ = ٩٥٪ تقريباً من الأفراد الحساسة فقط.

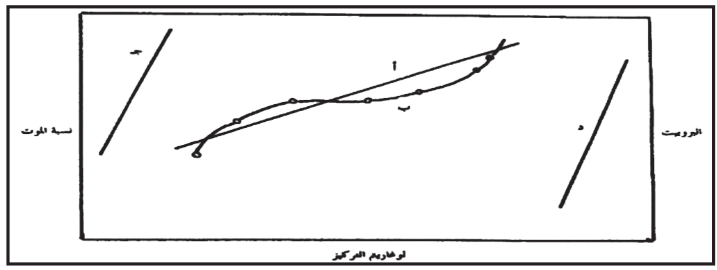
وبهذا يمكن تمثيل نسبة الموت فى الأفراد الحساسة فقط بالخط (ج)

ويمكن رسم خط السمية للثلاث نقط الأخيرة على أساس أنها تمثل موت كل الأفراد الحساسة (٧٩٪)، مضافاً إليها نسبة أخرى من الأفراد المقاومة. وعلى هذا تصحح نسبة الموت للثلاث نقط الأخيرة (ابتداء من انثناء الخط مرة أخرى) على أساس طرح نسبة الأفراد الحساسة من النسبة الكلية، حتى تتبقى لنا نسبة الأفراد المقاومة، وهى تمثل (١٠٠-٧٩=٢١٪)، فمثلاً النقطة الأولى بعد انثناء الخط مقابلة لموت بنسبة٨٠٪ يطرحها من ٧٩٪=١٪، وهو يمثل ١ × ١٠٠ / ٢١ = ٥٪ وفاة من الأفراد

والنقطة الثانية٨٦٪ من المجتمع الكلى، أي حوالي٧٪، وهو يمثل ٧ × ١٠٠ / ٢١ =٣٣٪ وفاة من الأفراد

المقاومة، والنقطة الثالثة٩٤٪ من المجتمع الكلى،المقاومة، والنقطة الثالثة٩٤٪ من المجتمع الكلى، أى حوالي ١٥٪ وهو يمثل ١٥ × ١٠٠ / ٢١ =٧١٪ وفاة فى الأفراد المقاومة، وبالتالي فإن خط السمية

للأفراد وحدها سيكون الخط (د).إذا تكونت هضبة واحدة تكون سيادة كاملة للجين Complete dominance of R gene، وإذا تكونت أكثر من هضبة يعتبر هذا سيادة غير كاملة Partial dominance of R gene.

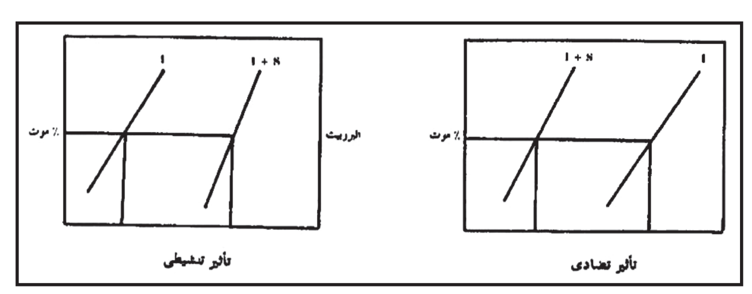


شكل (٢-١٩): خطوط السمية لمجموع حشرى من إناث بعوض الأنوفيليس معرضة لمبيد الديلدرين

٦- إذا عرضت الحشرات لمبيد مضاف إليه عامل منشط

العامل المنشط هو عبارة عن مادة كيميائية غير سامة إذا أضيفت للمبيد تزيد من سميته. ومن أمثلة المنشطات (Sulfoxide- Sesamine Oil- Bucarpolate- Piperonyl butoxide) وقد ترجع طريقة فعل العامل المنشط إلى قدرته على زيادة معدل تخلل المبيد أو تثبيط الإنزيم الهادم للمبيد، أو زيادة نسبة المبيد الذي تلتقطه الحشرة. ويمكن قياس نسبة التنشيط (درجة التنشيط) Synergistic ratio (S.R)، أو Degree of synergism، أو قد يسمى معامل السمية المشتركة Cotoxicity Coefficient وفقاً للمعادلة التالية:

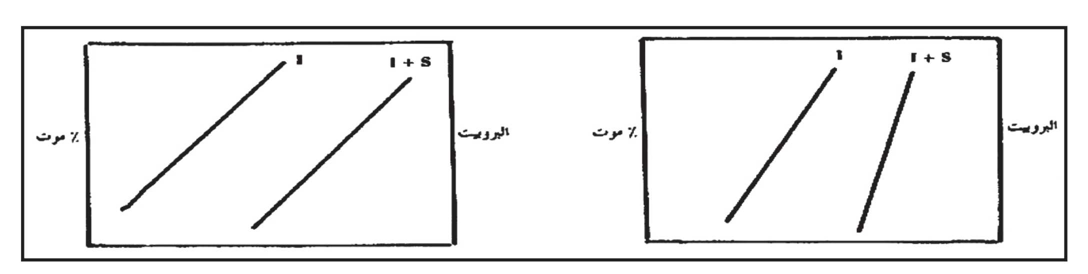
$$SR = \frac{LD_{50}\ \text{insecticide alone}}{LD_{50}\ \text{insecticide synergist}}$$



شكل (٢-٢٠): التأثير التنشيطى والتضادى للمبيد المضاف إليه عامل منشط

إذا كان ناتج **S. R.** = واحد صحيحاً يقال إن التأثير إضافي **Additive**
إذا كان ناتج **S. R.** = أقل من واحد صحيحً يقال إن التأثير تضادي **Antagonism**
إذا كان ناتج **S. R.** = أكثر من واحد صحيحً يقال إن التأثير تنشيطي **Synergism**

وهناك معياران يؤاخذان في الإعتبار عند تقييم المنشطات هما قيمة LD_{50} والميل (slope (b، حيث تفيد قيمة LD_{50}، فى تحديد فعل إضافة المادة المنشطة للمبيد هل هى تحدث تنشيطاً أم تضاداً، فكلما قلت قيمة LD_{50} – كنتيجة لإضافة المادة المنشطة- دل هذا على حدوث تنشيط، بينما زيادة قيمة LD_{50}، نتيجة إضافة المنشط تدل على حدوث التضاد شكل (٢-٢٠). أما الميل، فهو يفيد في معرفة طريقة تأثير المنشط فمثلاً إذا كان العامل المنشط يخفض من سرعة هدم المبيد نتيجة لتثبيط الإنزيم الهادم له، فإن خط السمية للمبيد والمنشط معاً يكون ذا ميل أكبر من ميل خط المبيد منفرداً، ويرجع ذلك إلى أن الحشرات المختبرة أصبحت أكثر تجانساً بالنسبة لتحملها للمخلوط عن المبيد منفرداً، حيث تصبح الأفراد المقاومة للمبيد نسبياً كالحشرات الحساسة نتيجة تأثير العامل المنشط فى تثبيط الإنزيم الهادم لمبيد. أما إذا كان العامل المنشط يزيد من معدل تخلل المبيد، أو زيادة نسبة المبيد الذي تلتقطه الحشرة، فإن ميل الخط في المخلوط يكون موازياً لميل خط المبيد منفرداً. وتفسير ذلك أن عمل المنشط هو رفع نسبة المبيد الذي تلتقطه الحشرة، أى التعريض لتركيز أعلى من التركيز المبيد منفرداً شكل(٢-٢١).

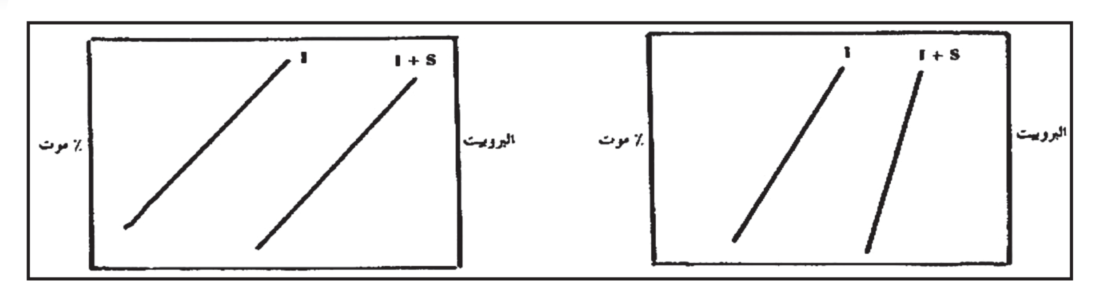


المنشط يعمل على تثبيط النظام الإنزيمي الهادم للمبيد أى يزداد الميل (تماثل الأفراد الحساسة والمقاومة بتأثرها للمبيد)

المنشط يزيد من معدل تخلل المبيد (الميل مواز فى الحالتين)

شكل (٢-٢١): ميل خط المبيد وعلاقته بالنشاط الإنزيمى والتخلل

ملحوظة: يمكن من معرفة الميل تقييم فعل المادة المنشطة عند إحداثها لظاهرة التضاد بنفس النظام السابق كما هو موضح فى شكل (٢-٢٢) .



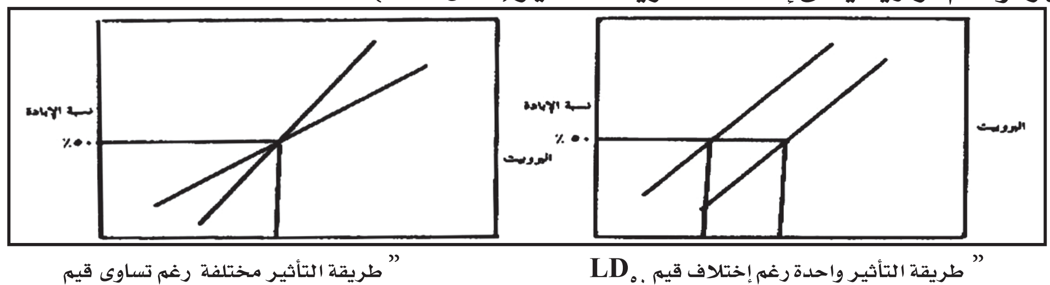
المنشط يعمل على تنشيط النظام الإنزيمي الهادم للمبيد (فعل تضادى).

المنشط يعمل على خفض تركيز المبيد الذى تلتقطه الحشرة (الميل مواز فى الحالتين).

شكل (٢-٢٢): ميل خط المبيد وعلاقته بالنشاط الإنزيمى والتخلل

هل توجد علاقة بين تساوى قيم LD_{50} وطريقة تأثير المبيد

للإجابة على هذا السؤال ينبغي أن يؤخذ في الإعتبار أن قيمة LD_{50} هى معيار لكفاءة المركب فى إحداث الأثر السام. أما طريقة تأثير المبيد فتحكمها قيمة الميل، فتوازى الميل يعنى تساوى طريقة التأثير، وعدم توازيه يعنى إختلاف طريقة التأثير (شكل٢-٢٣).



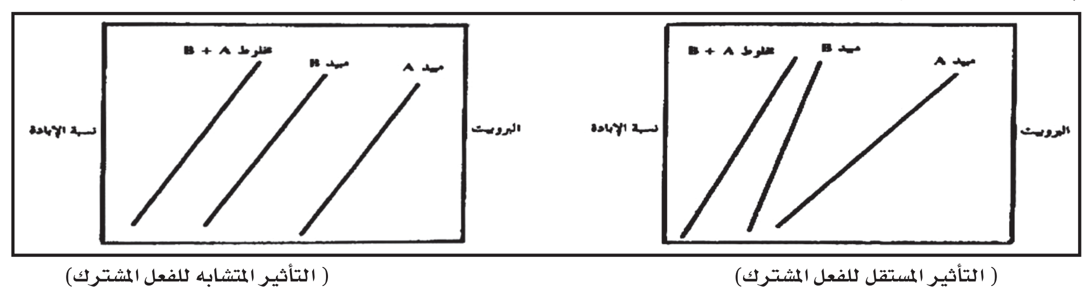
" طريقة التأثير واحدة رغم إختلاف قيم LD_{50} فى الحالتين "

" طريقة التأثير مختلفة رغم تساوى قيم LD_{50} فى الحالتين "

شكل (٢-٢٣): العلاقة بين قيم الجرعة القاتلة النصفية وطريقة التأثير.

٧- فى حالة مخلوط من مبيدين (الفعل المشترك) Joint action

يفيد الميل فى معرفة طريقة التأثير، فإذا كان العامل المقوى Potentiator مبيداً ذا طريقة فعل مختلفة، فإن ميل الخطوط يكون مختلفاً. ويقال على هذه الحالة التأثير المستقل للفعل المشترك Independent or dissimilar joint action، أما إذا كان العامل المقوى مبيداً آخر له نفس طريقة الفعل، فإن الميل يكون واحداً فى الخطوط، أى تكون الخطوط متوازية. ويقال على هذه الحالة التأثير المشابه للفعل المشترك Dependent or similar joint action . شكل (٢-٢٤).



(التأثير المستقل للفعل المشترك)

(التأثير المتشابه للفعل المشترك)

شكل (٢-٢٤) الفعل المشترك لمخلوط من مبيدين

ويمكن قياس معامل السمية المشتركة Cotoxicity Coefficient نتيجة خلط مبيدين معاً بمجموعة من القوانين منها:

(أ) معادلة Johnson عام ١٩٦٠

$$\text{Cotoxicity Coefficient} = \frac{\text{Actual toxicity index of mixture}}{\text{Theoretical toxicity index of mixture}} \times 100$$

(ب) معادلة Mansour وآخرين عام ١٩٦٦

$$\text{Cotoxicity Factor} = \frac{\text{Observed mortality (\%)} - \text{Expected mortality (\%)}}{\text{Expected mortality (\%)}}$$

إذا كانت النتيجة + ٢٠ فأكثر تعتبر تقوية
إذا كانت النتيجة - ٢٠ أو أكثر تعتبر تضاد
إذا كانت النتيجة ما بين- ٢٠ + ٢٠ تعتبر إضافة

(جـ) معادلة Salem وآخرين عام ١٩٧٠

$$\text{Cotoxicity Factor} = \frac{\text{(Actual dose of A in mixture)}}{\text{(Estimated dose of A singly)}} + \frac{\text{(Actual dose of B in mixture)}}{\text{(Estimated dose of B singly)}} \times 100$$

إذا كانت النتيجة ٢٥٪ فأكثر تعتبر تقوية
إذا كانت النتيجة - ٢٥ فأكثر تعتبر تضاداً
إذا كانت النتيجة ما بين-٢٥٪، + ٢٥٪ تعتبر إضافة

٨- إختيار المبيد الحشري للتطبيق الحقلي Selection of an insecticide for field application

عند إجراء تجارب التقييم الأولى للمبيدات الحديثة تحت ظروف المعمل تجرى عمليات التحليل الإحصائي لإستخراج مستوى سمية المبيدات تحت الإختبار. وقد أشار Sun عام١٩٦٦ إلى وجود علاقة بين مستوى الكفاءة المعملية للمبيدات والجرعات اللازمة للتطبيق الحقلي. ومن المعروف أن الآفة أكثر تحملاً للمبيد تحت الظروف الحقلية، ولذا.. فإن الجرعة الحقلية أو معدل التطبيق الحقلي يكون تقريباً حوالى ١٠ أضعاف قيمة الكفاءة السمية للمبيد تحت الظروف المعملية. وحتى يمكن التوصل إلى معدل التطبيق يلزم إجراء العديد من التجارب الحقلية، وهذه عملية مكلفة إقتصادياً. وقد قام Sun بإجراء التجارب المعملية لتقدير الكفاءة النسبية لمجموعة من المبيدات ضد عدة أنواع من الآفات مع توحيد طريقة المعاملة، ثم قارنها مع معدلات التطبيق الفعالة لهذه المبيدات تحت الظروف الحقلية، والتى حصل عليها من المراجع. وتم تمثيل النتائج على ورق لوغاريتمى لدراسة مدى الإرتباط. وقد أظهرت نتائجه أن خط الإنحدار الذي تقع فيه النقاط الممثلة يظهر العلاقة التالية:

$$\text{Log}\ .\ Y = a + b \log.\ X$$

حيث إن x = معدل السمية فى المعمل

حيث إن Y = معدل الجرعة المستخدمة في الحقل.

وقد أوضحت النتائج أن قيمة a = ٠،٠٠٤١، وقيمة b = ٠،٤٨٧٥

وقد طبق Sun هذه المعادلة لتحديد معدلات إستخدام المبيدات ضد خمسة أنواع من الآفات. وأظهرت النتائج معدلات عالية من الإبادة لهذه الآفات فى الحقل. ويمكن تطبيق هذه المعادلة على المبيدات الحشرية الحديثة تحت نظرية" من أنبوبة الأختبار إلى الحقل".

وتعتمد صلاحية هذه العلاقة على مدى إنعكاس التقييم المعملي على كفاءة المبيد تحت الظروف الحقلية.

٩- التنبؤ بحالة السلالة فى المستقبل

مع ملاحظة ميل خط السمية وقيمة LD_{50}، لسلالة ما بإستمرار تعرضها لمبيد معين عند مكافحتها فى الطبيعة يمكن معرفة مدى حدوث أى تغير فى درجة تحمل السلالة للمبيد المستعمل. ويمكن أيضاً معرفة سبب تغير تحمل السلالة للمبيد، بمعنى أن يعرف ما إذا كان التغير راجعاً إلى تحول السلالة من الحساسة إلى التحمل الفائق، أو نتيجة وجود أفراد مقاومة حقيقية للمبيد. وفى بعض الأحيان يمكن حساب نسبة الأفراد المقاومة إلى مجموع الأفراد في العشيرة المختبرة، فيعرف مدى التغير المتوقع حدوثه مستقبلاً.

إذا قدرت سمية مبيدات مختلفة على نوع من الحشرات جمعت من الحقل، وذلك قبل استعمال هذه المبيدات لأول مرة فى المنطقة، ثم رسم خط السمية، فإن ميل الخط يساعد على التنبؤ بسرعة تكوين السلالة المقاومة لأي من المبيدات المختبرة، فكلما قل ميل خط السمية، دل ذلك على إمكانية تكوين السلالة المقاومة بشكل أسرع، حيث يمثل ميل الخط مدى تماثل أو تجانس المجموعة من حيث تحملها للمبيد. وانخفاض الميل يعنى قلة التجانس، أى وجود نسبة من الأفراد المقاومة مع الأفراد الحساسة. وبالطبع إذا تماثلت طريقة توريث المقاومة، فإنه كلما زاد عدد الأفراد المقاومة، لمبيد ما فى الطبيعة قبل استعماله لأول مرة، كان تكوين السلالة المقاومة له أسرع. وعدم التعرف على أى فرد مقاوم للمبيد لا يعنى أنه لن تتكون سلالة مقاومة له، وذلك لأن نسبة جين المقاومة قد تكون منخفضة في العشيرة، فيصعب العثور على الفرد المقاوم، ولذلك فإنه يحسن إجراء الإختبار على عدد كبير جداً من الأفراد، وإستعمال تركيزات مرتفعة من المبيد، حتى يمكن العثور على الأفراد المقاومة. وتتوقف سرعة تكوين سلالة مقاومة لمبيد ما على توزيع الجين المسبب للمقاومة، فكلما زاد توزيعه، أسرع ذلك من تكوين السلالة المقاومة. ويمكن التنبؤ بهذه السرعة بالتحليل الوراثي للعشيرة قبل إستعمال المبيد لأول مرة.

الجزء الثاني
التقييم التوكسيكولوجى فى الحيوانات الكبيرة
TOXICOLOGICAL EVALUATION IN HIGHER ANIMALS

تختلف عملية التقييم السمي فى الحيوانات الكبيرة عن الحيوانات الدنيا حيث أن أعدادها فئ الغالب تكون محدودة. على سبيل المثال فإنه من السهل إستخدام آلاف من الدروسوفلا أو الدفنيا لإجراء إختبار سمى واحد ولكن من غير الممكن من الوجهة الإقتصادية أو التطبيقية إستخدام عدة مئات من الثدييات (حتى الحيوانات الصغيرة مثل الفئران وغيرها من القوارض) في تقييم إختبار سمى منفرد. ولو أن عمليات تقدير قيمة $LD_{٥٠}$ متماثلة حيث يتم الحصول على نتائج الموت. محدودية الأفراد الداخلة فى الإختبار تجعل من الضروري أن يكون مستوى الدقة عالياً بدرجة كبيرة حتى يمكن التأكد من نتائج السمية المتحصل عليها فى الحيوانات الكبيرة. السمة الثانية لإختبارات التوكسيكولوچى فى الحيوانات الكبيرة هي دراسة وتقييم الأمان للإنسان.

أولاً : إختيار حيوانات التجارب Selection of Test Animals

يمثل التباين الفردى والمجتمعى مشكلة كبيرة فى مدى دقة إستقراء نتائج الإختبارات. فى العديد من التجارب على الحيوان وتعتبر الإختلافات الوراثية فى الحساسية تجاه مرض ما أو المركبات السامة من الأمور الهامة فى هذا الصدد. وعموماً يمكن إعتبار أن٢٥٪ من إختلافات حيوانات التجارب راجعة إلى إختلافات وراثية أما ٧٥٪ الباقية فترجع إلى تأثيرات بيئية (Hurni عام ١٩٧٠). وقد بنى ذلك على النتائج المتحصل عليها من إختبارات Germ-Free animal tests. ومن الضروري التوصية بإستخدام تعداد حيوانا يتمتع بالتجانس فى العشيرة Homogenous. وتبعاً لما أشار إليه Hurni عام (١٩٧١) هناك نوعان رئيسيان من نظم تربية الحيوان التى تحقق أعلى قدر من التجانس وهما:

× Strict inbreeding وفيها يتم تربية سلالة الحيوان لمدة٢٠ جيل على الأقل وتتضمن عمل تزاوجات بين brother X sister أو بين Parent X offspring. مثل هذا النظام يمكن تحويره بالطفرة خلال الإنحراف الوراثي Genetic divergence. وعليه للحصول على الثبات فإن مستعمرة من سلالة حيوانية ما يجب إكثارها لمدة لا تزيد عن ٣-٥ أجيال. بعد ذلك تحدث التغيرات الطبيعية فى تركيب الچين. بعد ذلك من الأهمية بمكان إدخال الأزواج من المستعمرة الأولية.

× Out breeding وفيها يتم خلط عدد من السلالات الطبيعية Inbred strains وراثياً. هذه الخطوة تؤكد التباين أو عدم التجانس مع الأخذ فى الإعتبار Heterosis وغيرها من التعبيرات الوراثية من الجيل الثاني المهجن. هذه الطريقة ناجحة فى الحصول على خصائص ثابتة للسلالات طالما أن عدد الأفراد التى تم الحصول عليها من جيل الآباء فى السلالة الطبيعية عالي.

يعتبر ثبات وقياسية العوامل البيئية من الأمور الهامة. العامل الأكثر أهمية والذى يؤثر على نتائج إختبارات السمية هى الحالة الصحية لحيوانات التجارب حيث أن هناك العديد من الأمراض

المؤثرة على هذه الحيوانات. من أكثر الأمور أهمية فى تطوير هذا الإتجاه هو إستخدام حيوانات خالية من الممرضات Specific pathogen-Free (SPF) فى الإستخدامات العلمية. هذه الحيوانات تكون خالية من الكائنات الحية المسببة للأمراض والطفيليات والتى توجد فى نفس النوع (هناك حوالى ٣١،٢١ كائن حي مسبب للأمراض تم تسجيلها على الجرذان والفئران منفردة عن Hurni عام١٩٧٠).

بالإضافة إلى أهمية صحة الحيوان وقبول تركيبه الوراثي هناك عوامل أخرى مؤثرة على سمية المبيدات الحشرية ضد الحيوانات الكبيرة وهى العمر- الجنس- التغذية وكذا ظروف التربية الأخرى (Durham عام١٩٦٩). من المعروف أن الحيوانات حديثة الولادة أكثر حساسية عن الأفراد البالغة حتى بعد تصحيح الإختلافات في وزن الجسم. وقد يرجع ذلك إلى إفتقار الأفراد حديثة الولادة إلى نظم هدم المبيدات الحشرية مثل Mixed – function oxidase system حيث يتطور هذا النظام بسرعة بعد الولادة. من الممكن أن توجد عوامل أخرى هامة مثل النسبة بين حجم الجهاز العصبي الكلى إلى وزن الجسم والنسبة بين معدل تناول الغذاء إلى وزن الجسم ونسبة سطح الجسم والحساسية للأمراض. فى حالة الحيوانات المتقدمة فى العمر يعتبر العامل الأخير من الإعتبارات الهامة فى هذا الصدد. تم توثيق إختلاف الجنس فى حساسيته للسموم والعقاقير فى الفأر. عموماً فإن إناث الفئران أكثر حساسية عن الذكور على أساس وحدة الكيلوجرام من الوزن خاصة بالنسبة للمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية ولكن هناك عدد من المبيدات الكيميائية تكون فيها الذكور أكثر حساسية من الإناث. فى أى حالة فإن قيمة LD_{50} يجب أن ترتبط بطريقة المعاملة والجنس حتى تستكمل الرؤية. من الواضح أن الحالة الغذائية للحيوان تلعب دوراً فى حساسيته تجاه الكيميائيات خاصة المبيدات الحشرية المحبة للدهون. وعموماً فإن الحيوان الذي يتناول الأغذية المناسبة أو يفرط فى الغذاء يبدو أكثر مقاومة للمبيدات الكيميائية. وقد يرجع ذلك إلى حماية العضو المستهدف بالدهون والبروتين وإلى الأداء الوظيفي المناسب للنظم الإنزيمية فى كبد الحيوانات نتيجة أغذية عالية فى المحتوى البروتينى.

ثانياً : نتائج السمية الحادة Acute Toxicity Data

عند تقييم أمان أى مادة كيميائية سامة على الحيوانات الكبيرة يبدو أن الخطوة أو الهدف الأول تقدير الجرعة الحادة الفمية النصفية LD_{50} وهى معيار للتعبير عن مستوى سمية أى مادة هو سامة. يمكن تقسيم المبيدات تبعاً لقيمة LD_{50} إلى

- × فائقة السمية Extremely toxic (قيمة LD_{50} ١ مللجم/كجم أو أقل)
- × عالية السمية Highly toxic (قيمة LD_{50} من١-٥٠ مللجم/كجم)
- × متوسطة السمية Moderately toxic (قيمة LD_{50} من٥٠-٥٠٠ مللجم/كجم)
- × ضعيفة السمية Slightly toxic (قيمة LD_{50} من٥,- ٥ جم/كجم)
- × عملياً غير سامة Practically nontoxic (قيمة LD_{50} من٥-١٠ جم/كجم)
- × نسبياً عديمة الضرر Relatively harmless (أكثر من١٠جم/كجم)

من المعروف أن طريقة معاملة السموم تؤثر بشكل قوى على نتائج قيمة LD_{50} وبالتالى فإن وصف طريقة المعاملة يجب أن تتضمن قيم LD_{50}. من أكثر طرق المعاملة شيوعاً بالنسبة لمعاملة المبيدات الحشرية هى المعاملة عن طريق الفم. وذلك نظراً لأن المسار الفمى قد يكون أهم مسارات دخول المبيدات الحشرية. هناك طريقتان للمعاملة الفمية وهى إضافة المبيد مع غذاء الحيوان والآخر إضافة المبيد مباشرة خلال إنبوب إلى المعدة أو فى صورة كبسولات.الطريقة الأولى أقل دقة فى تقدير الكمية الحقيقية للجرعة الفمية الحادة التى تناولها الحيوان. كما أن هناك مشكلة وهى صعوبة التحضير المتجانس للمبيد مع الغذاء. عموماً تستخدم فى هذه العملية المذيب المتطاير والزيوت النباتية وتتضمن هذه العملية تجويع الحيوان أولاً لتحفيز عملية التغذية والتناول ولكن لا يوصى بتجويع الحيوان فى التجارب العملية. يجب أن تستخدم مادة حاملة للمبيد مع الطريقة المباشرة حتى يصبح أكثر أهمية. بالنسبة لطريقة الأنبوبة المعدية يستخدم في الغالب زيت الخضروات والبولى إيثلين جليكول وعموماً فإن حجم المادة المعاملة فمياً يجب أن لا تزيد عن٢-٣٪ من وزن الجسم لتفادى تأثير الزيت كملين للمعدة مما يقلل من قيمة النتائج المتحصل عليها. يمكن إجراء معاملة المبيدات سواء فى صورة مركزات سوائل أو كبسولات لمستحضرات جافة. وعموماً تؤدى هذه الطريقة من المعاملة إلى بطء الإمتصاص فى القناة الهضمية. فى حالة المركبات السامة خاصة السوائل لا يوصى بإستخدام هذه الطريقة نظراً لإمكانية إحداثها لأضرار معدية أو تأثيرات مقيئة Emetic effects.

بالنسبة للقوارض على وجه الخصوص يستخدم الحقن عبر الغشاء البروتينى عادة فى دراسات السمية الحادة. فى حالات عديدة تظهر بوضوح سمية المبيدات عند المعاملة خلال هذه المسار وذلك لتقدير السمية النسبية لسلسلة المبيدات المشابهة. غالباً قد تسبب الطريقة تفاعلات الصدمة للحيوان خاصة عندما يكون المبيد من النوع الذى يسبب الهياج. أيضاً فإن الحذر واجب لإختيار الوسيلة المناسبة وإستخدام السرعة المناسبة للحقن الوريدي.

يعتبر الحقن الوريدى الوسيلة المباشرة الشائعة التطبيق وعموماً فإن المسار الذى يحمل السم الحقيقي والذي يتجه بسرعة إلى تيار الدم يعتبر واحد من الأسباب التى تحدث الفعل السام الأعلى فى الحيوان. ولو أنه يجب ان تراعى إجراءات الوقاية والحماية الصارمة عند الحقن. فى هذه الحالة تستخدم المستحلبات التى تحتوى على١٥-٢٠٪ من أى من زيت الخضروات أو البولى إيثلين جليكول أو الاثنين معاً ومعها مادة مستحلبة والماء ويفضل محلول ملحى متساوى الإسموزية. وعموماً فإن حجم الحقن الوريدي السريع يجب أن يكون فى حدود١,-٥, مل للقوارض ويجب أن تكون سرعة الحقن بطيئة.

إختبارات السمية الجلدية الحادة والسمية عن طريق التنفس الحادة هى من أهم الطرق المستخدمة فى تقدير أمان المبيدات على العاملين. تجرى إختبارات السمية عن طريق الجلد على المركبات المتوقع أن تسبب تسمم حاد على الإنسان. فى التجارب الحيوانية تجرى الطريقة الأكثر

شيوعاً على الأرانب (Draize عام١٩٥٥) حيث تم إختبار العديد من المركبات الفوسفورية بإستخدام هذه الطريقة.

لدراسة تأثيراتها تستخدم أرانب الألبينو التى تزن٢-٣ كجم ويتم حلقها حول البطن والظهر ويتم دهان المادة الكيميائية (فى حالة المسحوق الجاف يتم ترطيبه بإستخدام محلول ملحى متعادل الإسموزية لتجهيز العجينة) وتوضع فوق المنطقة التى تم حلقها ثم تغطى بعد ذلك بقطعة مطاطية مع سلك معدني. قام Gaines عام (١٩٦٠) بقياس السمية الجلدية للمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية والكلورونية فى الفئران بإستخدام الزيلين كمذيب ويعامل المحلول بجرعة مقدارها٠٠١٦, ملل/كجم من وزن الجسم إلى المنطقة المحلوقة مساحة٣-٤،٥سم فى قمة الكتف. قام Hayes وآخرون عام (١٩٦٤) بدهان اليد اليمنى والذراع الأمامي لبعض المتطوعين من البشر بتركيز٢٪ مسحوق،٢٪ مستحلب أو٤٧،٥٪ مركز قابل للإستحلاب من الباراثيون لمدة٧٠-٩٠ دقيقة على درجة٨٠- ١٠٣ فهرنهيت لدراسة السمية الجلدية لهذا المركب على الإنسان.

إختبارات السمية الحادة عن طريق الإستنشاق Acute inhalation toxicity يمكن أن تجرى بطريقتين: بإستخدام تيار هوائي ثابت Static أو ديناميكي Dynamic. فى الطريقة الأولى يحفظ الحيوان فى غرفة مغلقة ويتعرض لواحد أو عدة رشات أوإيروسولات. تتكون الغرفة المبسطة من وعاء زجاجي مقفل بفتحات صغيرة للدخول والخروج. أوضح Gage عام (١٩٧٠) عدد من الأجهزة المستخدمة فى إختبارات السمية عن طريق الإستنشاق. فى طريقة التيار الهوائي الديناميكي يحافظ على الحيوان فى غرفة يتم إمدادها بتيار هوائي ثابت يحتوى على كمية من المبيد. بالنسبة للمبيدات غير الغازية فى المدى الحراري العادي يتم إدخال العينة على صورة ضباب أو مسحوق تعفير. تم مناقشة طرق التبخير Vaporization أو الرذاذ Atomization من خلال الدراسات التى قام بها Lehman وآخرون عام (١٩٦٤).

يتم تمثيل نتائج إختبارات السمية عن طريق الإستنشاق من خلال الفرق أو الإختلاف بين السمية عن طريق الإستنشاق والسمية الجلدية Dermal toxicity. بذلت جهود مكثفة فى الماضي لتقدير الأهمية النسبية لهذين المسارين من خلال تقدير الدخول الكلى بواسطة الكروماتوجرافيا الغازي أو تحليل نواتج البول ثم حساب الكمية التى امتصت عن طريق التنفس بواسطة التعرض التنفسي (مع الأخذ في الإعتبار حجم الإستنشاق وتركيز المبيد ومعامل الإمتصاص). تقدر كمية المبيد الممتص عن طريق الجلد من خلال حساب الإختلاف بين الكمية الكلية الممتصة والكمية الممتصة عن طريق الإستنشاق وعليه فهى تعبر عن أقل قيمة (Durham، Wolfe عامى١٩٧٢،١٩٦٣). حجم الإستنشاق بالنسبة للإنسان الذى يؤدى أعمال خفيفة يصل إلى حوالى٣٦ متر مكعب يومياً. بإستخدام إختبار الإمتصاص المقارن تمكن Hayes وآخرون عام (١٩٦٤) من إستنتاج أن سمية الباراثيون كانت أعلى خلال مسار التنفس على الرغم من الإعتقاد السائد بأن الباراثيون أكثر خطورة عن طريق نفاذيته عبر الجلد في الإنسان. أوضح Hartwell وآخرون وجود نسبة ثابتة لسمية الباراثيون فى الإنسان

وهى١٠ في حالة التنفس،٣عن طريق الفم،١عن طريق الجلد. يمكن التعبير عن مستوى السمية عن طريق الإستنشاق بالمليجرام/متر مكعب (تفضل فى حالة الإختبارات الثابتة Static) أو جزء في المليون ppm.

في الحالات المحدودة يمكن تقدير الكمية الحقيقية للمبيد التى تم تناولها خلال مسار الإستنشاق وكذا مستويات التعرض بإستخدام معيار ملليجرام/كجم/ساعة ويمكن إستخدامها بدلاً من التقديرات الأخرى المستخدمة للتعبير عن السمية عن طريق الإستنشاق. يوضح جدول (٢-٤) قيم الحدود الحرجة الموصى بها لبعض مبيدات الآفات في هواء الإستنشاق.

ثالثاً: إختبارات السمية المزمنة Chronic Toxicity and Other Nonacute Toxicity Tests

لا يمكن تجاهل أهمية دراسات السمية المزمنة للمبيدات. فى بحوث المبيدات هناك ثلاثة أهداف مختلفة يتم تحقيقها من خلال ثلاثة أنماط للدراسة وهى:-

١,٣- دراسات خاصة بتأثيرات السمية المزمنة على وظيفة العضو أو الأنسجة

٢,٣- دراسات عن التأثيرات الثانوية لإحداث السرطان Carcinogenicity والتشوهات Teratogenicity وإحداث الطفرات Mutagenicity

٣,٣- دراسات عن المستويات التي لا تحدث أي تأثير No-effect levels .

هذه البرامج الثلاثة للإختبار تصمم عادة مستقلة عن بعضها منذ البداية حيث تختلف مستويات الجرعة ومعايير التقييم كثيراً عن بعضها البعض. فى حالة دراسات السمية المزمنة الحقيقية فإن الغرض منها هو البحث عن أى تأثيرات غير مرغوبة أو ضارة لأى مادة يتم التعرض لها (Benitz عام ١٩٧٠). الجرعة المختارة دائماً ما تكون مرتفعة ومن المتوقع ظهور علامات المرض أو الخلل المورفولوچى والفسيولوچى. فى التجارب المصممة لدراسة التأثيرات الثانوية تتراوح فترة المعاملة من ٣-١٨ شهر وتختار الجرعات التى لا تحدث أضرار صحية للحيوان. فى تجارب المبيدات العادية تختار الجرعات عند مستويات أعلى عدة مرات قليلة عن المتوقع وجودها فى غذاء الإنسان. فى أى حالة فإن معيار التقييم المؤكد على سبيل المثال كارسينوما الكبد Liver Carcinoma بالنسبة للأورام السرطانية والخلل الكروموسومى Chromosomal aberrations بالنسبة للتأثيرات الطفرية Mutagenicity وذلك منذ بداية التجربة. فى العادة فإن الوقت الذى يمر خلال التجربة يكون طويلاً وعموماً فهى تشمل طول فترة حياة الحيوان التجريبي. التجارب الخاصة بإستخدام المستويات التى لا تحدث تأثير No-effect levels تتضمن بعض إختبارات السمية المزمنة ولكنها تختلف فى معظم مظاهر التسمم الحساسة ويتم إختيار أنواع الحيوانات الأعلى فى مستوى الحساسية. يبنى مثل هذا التصميم على إفتراض أن حساسية الإنسان للمبيدات الكيميائية تعادل ما هو موجود فى أنواع الحيوانات الحساسة.

بالإضافة إلى الثلاث إختبارات الأساسية هناك بعض الإختبارات غير الحادة. وفى العادة فإن هذه الإختبارات غير قياسية ويتم تصميمها بشكل خاص لكل مركب كيميائي على حدة. وهناك ثلاثة أمثلة لهذه الإختبارات نوجزها فيما يلي.

لدراسة تأثير المبيدات الفوسفورية العضوية على الرؤية Vision قام Upholt وآخرون عام (١٩٥٦) بمعاملة محلول TEPP١, ٪ فى زيت الصنوبر (قطرتين) للعين ولوحظ حدوث إنخفاض في إدراك الضوء.

ولهذا الإختبار بعده التطبيقي حيث أن قائد طائرة مكافحة الآفات يواجه صعوبة في الهبوط بعد الرش بالمبيدات الفوسفورية العضوية (سجلت هذه الحالة بواسطة Quinby وآخرون عام ١٩٥٨).

أجرى إختبار حساسية الجلد مع مبيد naled (Dibrom) وأربعة من المبيدات الأخرى من خلال الدراسات التى أجراها Edmundson، Davies عام (١٩٦٧). حيث تم التعامل فى هذه الدراسة مع بعض الأفراد ذوى التاريخ فى تعرضهم لهذه المبيدات مقارنة بأفراد لم يسبق تعرضهم لهذه المبيدات. ووضعت المبيدات على السطح الداخلي لذراع المتطوعين لمدة ٢٤ساعة. أوضحت النتائج أن مبيد naled هو الوحيد القادر على إحداث الحساسية Sensitization.

جدول (٢-٤) قيم الحدود الحرجة الموصى بها لبعض مبيدات الآفات المختارة فى هواء الإستنشاق

Pesticide	Parts per million (ppm)	Milligrams per cubic meter (mg m^3)
Aldrin- skin	–	
Arsenic and compounds (as As)	–	
Calcium arsenate	–	
Camphor	–	
Carbaryl (Sevin ®)	–	
Carbon disultide-skin	20	60
Carbon tetrachloride-skin	10	65
Chlordane-skin	–	0.5
Chlorinated camphene-skin	–	0.5
Chlorobenzene (monochlorobenzene)	75	350
Chloropicrin	0.1	0.7
Cyanide (as CN)-skin	–	5
2.4-D	–	10
DDT-skin	–	1
DDVP-skin	–	1
Demeton -skin	–	0.1
1.2-Dibromoethane (ethylene dibromide)-skin	25	190
1.2-Dichloroethylene	200	790
Dichloroethyl ether-skin	15	90
Dibrom ® (naled)	–	3
Dieldrin-skin	–	0.25
Dinitro-o-cresol-skin	–	0.2
Endrin-skin	–	0.1
EPN-skin	–	0.5
Guthion®	–	0.2

Heptachlor-skin	–	0.5
Hydrogen cyanide-skin	10	11
Lead arsenate	–	0.15
Lindane-skin	–	0.5
Malathion-skin	–	15
Methoxychlor	–	15
Methyl bromide-skin	–	80
Nicotine-skin	20	0.5
Paraquat-skin	–	0.5
Parathion-skin	–	0.1
Pentachlorophenol-skin	–	0.5
Phosdrin ® (Mevinphos®)-skin	–	0.1
Phosphine	0.3	0.4
Pyrethrum	–	5
Ronnel[b]	–	15
Rotenone (commercial)	–	5
Sodium fluoroacetate (1080)0skin	–	0.05
2.4.5-T	–	10
TEPP-skin	–	0.05
Thiram®	–	5
Warfarin	–	0.1

[a]Threshold limit values refer to airborne concentrations of substances and represent conditions under which it is believed that nearly all workers may be repeatedly exposed, day after day, without adverse effects.

[b]Tentative value.

فى دراسات السمية المزمنة الحقيقية يبدو أن معيار السمية هو الموت أو أى تأثيرات ضارة أخرى. العلاقة العامة بين السمية الحادة والمزمنة فى تأثيرات القتل هى التأثيرات المتجمعة Cumulative effects والتى لوحظت بشكل عام مع المبيدات الثابتة بينما لا تتراكم التأثيرات السمية فى حالة المبيدات المتحللة. وجد كل من Tucker، Carbtree عام (١٩٧٠) أن الجرعات اليومية للمبيدات الحشرية القابلة للإنهيار دائماً ما تكون أقل من قيمة الجرعة LD_{50} للتسمم الحاد.هذا التعميم أمر بالغ الخطورة بالنسبة للمبيدات غير المعروفة ولو أن بعض الأضرار غير العكسية قد تؤثر على وظائف بعض الإنزيمات والأنسجة والأعضاء حتى مع المبيدات القابلة للإنهيار والتى تعمل على زيادة خطر التسمم المزمن. هناك حالة واحدة للتفاعل غير العكسي وهو (الهرم- الكهولة Aging) للمبيدات الفوسفورية العضوية مع إنزيم الأستيل كولين إستريز وغيره من الإستريزات. التفاعل غير العكسي مع مبيدى DFP، TOCP أو غيرها من المبيدات الفوسفورية العضوية قد يسبب ظاهرة فقد التكوين الميلينى Demyelination الذي يؤدى إلى ظاهرة الترنحات المتأخرة Delayed ataxia.

الطريقة شائعة الإستخدام فى المعاملة هى التغذية الفمية مع غذاء الحيوان. هذه الطريقة هي الأقل صعوبة على المدى الطويل فى حالات محددة يمكن إستخدام كبسولات أو أنبوبة المعدة لتقدير الجرعة الحقيقية المعاملة. بالنظر إلى فترة الإختبار فإن طول فترة حياة الحيوان يمثل

الاعتبار الأول عند تصميم هذه التجارب. معدل تحول الخلية Cell turnover يكون عموماً أسرع فى أنواع الحيوانات الصغيرة فى نفس المجموعة الحيوانية ويعكس ذلك قصر فترة حياة الحيوان. وعليه فإنه من المفضل فى دراسات السمية المزمنة عبر حياة الحيوان إختيار أنواع الحيوانات الصغيرة مثل الفئران حيث أن فترة الحياة من٢-٤ أعوام تعادل٦٠-٨٠ عاماً فى حياة الإنسان. فى معظم الحالات تجرى الدراسات خلال فترة حياه الفئران كما تستغرق٦- ١٨ شهراً فى حالة الدراسات المزمنة للحيوانات الكبيرة.

بالنسبة لمعايير التأثيرات السامة تستخدم كل من الملاحظات الإكلينيكية (تشمل الإختبارات البيوكيميائية) خلال فترة التجربة وفحص جثة الحيوان بعد الوفاة Post mortem (أو تشريح الجثة Autopsy في نهاية التجربة). ولو أن المعايير تختلف من مركب إلى آخر إلا أن معظم الملاحظات الإكلينيكية المستخدمة هي الموت- وزن الجسم- كمية الغذاء الذي تم تناوله- التغيرات في السلوك إضافة إلى الإختبارات الوظيفية مثل إختبارات إنزيمات الكبد وإختبارات الكولين إستريز في السيرم والفحص الهيماتولوچى وتحليل متبقيات المبيد فى الدم والبول (غالباً نواتج التمثيل). تشمل الدراسات الخاصة بفحص جثه الحيوان بعد الوفاة: وزن الجسم- وزن الأعضاء- طول وحجم الهيكل العظمى- التغيرات المورفولوچية للأعضاء الحيوية الهامة خاصة الكبد والكلى وجود أو غياب النزيف- مستويات المبيد من خلال تحليل المتبقيات. بعد إعتبار جميع النتائج المتاحة لكل مركب يتم تقدير المستويات التى لا تحدث أى تأثير No-effect levels لأمان الإنسان من خلال الهيئات المسئولة وتشمل الهيئات العالمية مثل منظمة الصحة العالمية WHO وهيئة الأغذية والزراعة FAO وتتبع هذه الهيئات الأمم المتحدة. ولو أنه لا توجد قواعد محددة لإستنباط قيمة عدم التأثير No-effect levels للمبيدات الكيميائية إلا أن الخبرات والتجارب السابقة تضع بعض الأسس العامة التى يمكن إتباعها من خلال الخبراء وهى :

- يتم تقدير وتقييم مستويات عدم التأثير كقيم للتناول اليومي Daily intake فى الغالب من خلال الغذاء المهضوم Food ingestion.
- فى معظم الحالات فإن النتائج الخاصة بأهم نظام حساس فى معظم الأنواع الحساسة يمكن الإستفادة منها فى تحديد قيم التأثيرات المنخفضة Minimum – effect values
- يعادل الإنسان أكثر الأنواع حساسية
- ترجح النتائج على الإنسان فى حالة وجودها عن أى نتائج حيوانية أخرى
- تقسم قيم التأثيرات المنخفضة Minimum – effect values على١٠٠ (عامل الأمان Safty Factor) للوصول إلى قيم معدل التناول اليومي المقبول Acceptable daily intake values
- تختلف معايير التأثيرات من مركب لآخر وعموماً يوصى بالحصول على النتائج الخاصة بالدراسات التالية (Fitzugh عام ١٩٦٥):-
- تقدير قيم $LD_{٥٠}$، $L\ C_{٥٠}$ الحادة على الحيوانات التجريبية

- نتائج السمية المزمنة على أكثر من نوعين من الحيوانات (الفئران لمدة عامين – الكلاب لمدة ٥ أعوام)
- دراسات التمثيل وتقدير الصور السامة
- نتائج الدراسات البيوكيميائية وتشمل الدراسات الإنزيمية
- دراسات التكاثر (يوصى بإجرائها لمدة ٣ أجيال)
- الدراسات على الإنسان إذا كان ذلك ممكناً (دراسات تقدير إنزيم الكولين استريز فى الدم في حالة المبيدات الفوسفورية العضوية)

من الضروري أن تشمل نتائج التمثيل طبيعة المتبقيات الموجودة فى المنتجات الغذائية وكذا الشوائب السامة التى قد توجد فى التحضيرات الخام للمبيد الكيميائي. قد تستخدم الدراسات الإنزيمية فى حالة المركبات المعروف طرق فعلها. بالنسبة لجميع مثبطات إنزيم الكولين استريز على سبيل المثال فإن الهدف يكون بسيطاً نسبياً. بالنسبة للمجاميع الأخرى من المركبات فإن تقدير عدم وجود تأثير No-effect يصبح صعباً وفى الغالب فإن معايير ضرر الكبد والأعراض الإكلينيكية (نتيجة الضرر البيوكيميائى) يمكن الأخذ بها. وعموماً فإن تقييم دقة وصلاحية معيار No-effect يمكن تقديره من خلال كفاية معايير التقييم البيوكيميائى. هناك بعض الأمثلة القليلة التي أشار إليها Fitzhugh عام (١٩٦٥) يمكن الإستفادة بها فى الحصول على بعض الرؤى التطبيقية. بالنسبة لمركبات Chlorbenside، Lindane، Methoxychlor قدرت قيم عدم التأثير في غذاء الفئران بحوالى ٢٠،٢٥،٢٠٠ جزء في المليون وهى تعادل جرعات ١٠،١،١،٢٥،١ مللجم/كجم/ يومياً وإدخال عامل الأمان (بقسمة هذه الجرعات على ١٠٠) يكون التناول اليومي المقبول ١،٠،٠١٢٥،٠١ مللجم/كجم/يومياً لهذه المركبات على الترتيب.

أشار كل من Corneliussen، Duggan عام (١٩٧٢) أن تقدير قيم التناول اليومي المقبول يعكس الجرعات اليومية والتي تمثل فيها هذه القيم حيث أن الجرعات اليومية خلال فترة حياة الحيوان ليس لها أي مخاطر واضحة Without appreciable risk ويستخدم ذلك المعيار في النواحي التطبيقية. وعليه فإن الإعتبارات التطبيقية مثل نتائج تعرض العاملين في مجال المبيدات والدراسات الوبائية وتكرار ظهور متبقيات المبيدات فى الغذاء كلها عناصر هامة في هذا الصدد.

رابعاً: ملاحظة أعراض التسمم Observation of Toxic Symptoms

في الحيوانات الكبيرة تعتبر الملاحظات الوصفية لأعراض التسمم غاية فى الأهمية. مثل هذه الملاحظات تمدنا غالباً بمعلومات هامة عن مكان التسمم وميكانيكية الفعل والإستجابات الدفاعية للحيوان والفعل المتأخر والحساسية ومنها اقتراح وسيلة العلاج أو المعاملة. على الرغم من هذه الأهمية إلا أنه لا توجد طريقة واضحة يمكن إستخدامها بنجاح وبدقة لمبيدات الآفات الكيميائية. في معظم الحالات يتبع علماء توكسيكولوجيا مبيدات الآفات نفس الطريقة المتبعة لملاحظة أعراض الأدوية (Campbell، Richter عام ١٩٦٧). والتي تفيد عموماً في تحديد مجموعة الفعل للمبيدات. من أهم المعايير هى إنخفاض جفن العين- كثرة اللعاب-التدميع- والتأثير على حجم حدقة العين- والتغيرات الحرارية والتأثيرات المركزية مثل الإرتجافات.

معظم المبيدات الحشرية سموم عصبية وعليه فإن التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي يجب أن تلاحظ بإهتمام بالغ. ملاحظات تأثيرات المبيدات الحشرية على الجهاز العصبي الذاتي ذات أهمية بالغة في إيضاح ميكانيكية فعل هذه المواد الكيميائية داخل الجسم. من أفضل الأمثلة على ذلك المبيدات الفوسفورية العضوية والكارباماتية والتي تظهر بوضوح أنشطة مشابهه للفعل الباراسمبثاوى. هناك بعض الحالات القليلة من المبيدات الحشرية المعروفة بأنها سموم تنفسية. وعند إعتبار أعراض التسمم الحادة فإن معظم المبيدات الحشرية الكيميائية تظهر فعلاً تنبيهيا على الجهاز العصبي المركزي. فى بعض الحالات يحدث خلل شديد في القناة الهضمية (التسمم الحاد بالمبيدات الفوسفورية العضوية) أو تأثيرات تنفسية مثل الربو وضيق التنفس وقد يكون هذا الخلل دائم.

خامساً: بروتوكولات إختبارات السمية

١- دراسات السمية الحادة Acute Toxicity Studies

تعتمد درجة خطورة المركب على عدة عوامل متشابكة وعلى الرغم من أنه لا يمكن الإعتماد على عامل واحد فإن السمية الحادة للمركب قد تعطى أكثر المؤشرات نفعاً وبصورة فورية عن قدرة المركب على إحداث ضرر حاد على الإنسان المعرض- وتتطلب دراسات السمية الحادة أن تجرى عن طريق الفم والاستنشاق والجلد- تجرى دراسات السمية الحادة على الخام الصناعي والمستحضر التجاري بمصر.

تجرى دراسات السمية الحادة عن طريق الفم على حيوانات التجارب الذكور والإناث على حد سواء ويفضل أن تجرى على فئران التجارب أما في حالة إختبار حساسية المركب عن طريق الجلد تعتبر الأرانب حيوانات تجارب مقبولة.

يتم تقدير السمية الحادة كخطوة أولى وأساسية لتقييم الخصائص السامة لمادة الإختبار- حيث تمدنا بالمعلومات عن الأخطار الصحية المحتملة الناجمة عن التعرض لمادة الإختبار لمدة قصيرة. كما أنها تعتبر الأساس الذي يتم بناء عليه إختبار الجرعات الخاصة لدراسة السمية تحت المزمنة والدراسات الأخرى التي تقدم المعلومات الأساسية عن طريق فعل المادة المختبرة. كما تفيد نتائج دراسات السمية الحادة في إيجاد العلاقة بين تعرض حيوانات التجارب للمادة المختبرة والتغيرات غير الطبيعية التي تظهر على تلك الحيوانات سواء فى سلوكها أو التغيرات الإكلينكية.

ويتم تقدير الجرعة السامة النصفية بإستخدام مجموعة متدرجة من التركيزات وتعريض مجموعة من الحيوانات لكل منها حيث يتم إعطاء جرعة واحدة لكل حيوان وتسجيل معدلات الموت في المجاميع المختلفة ثم حساب الجرعة (التركيز) السامة النصفية $LD_{٥٠}$ ($LC_{٥٠}$) والتي يعبر عنها بالمليجرام من المادة المختبرة لكل كيلو جرام من وزن الجسم لحيوانات الاختبار.

مدة الملاحظة الموصى بها تكون على الأقل ١٤ يوماً- المعلومات التي يتم تسجيلها هي:

١- وصف آثار السمية مشتملة على بداية ظهورها وفترة التعريض ومدى إستمرار الأعراض أو الشفاء

٢- أوزان حيوانات التجارب

٣- تسجيل وقت المعاملة ووقت موت الحيوانات بعد المعاملة

٤- عمل منحنى السمية والجرعة

٥- نتائج الفحص العيني للأعضاء الداخلية للحيوانات المعاملة

٦- نتائج الفحص الميكرسكوبى للأعضاء الداخلية للحيوانات المعاملة

طرق تعرض الحيوان التجريبي للمبيد الكيميائي Exposure Route

من أهم طرق تعرض الحيوان التجريبي للمبيد الكيميائي المعاملة الفمية Oral والجلد Dermal وعن طريق الإستنشاق Inhalation وهناك مسارات أخرى أقل أهمية وهى :

١- Intraperitoneal تحقن المادة الكيميائية في وعاء البطن.

٢- Intravenous تحقن المادة الكيميائية في الوريد

٣- Intraarterial تحقن المادة الكيميائية في الشريان

٤- Intraaural توضع المادة الكيميائية في الأذن

٥- Intracerebral تحقن المادة الكيميائية في المخ

٦- Intracervical تحقن المادة الكيميائية في العنق

٧- Intraduodenal تحقن المادة الكيميائية في الأمعاء الدقيقة

٨- Intramuscular تحقن المادة الكيميائية في العضلات

٩- Intratracheal تحقن المادة الكيميائية في القصبة الهوائية

١٠- Ocular توضع المادة الكيميائية في العين

١١- Parenteral للدلالة على أن المادة الكيميائية لا تعامل عن طريق الفم هي تعبر دائماً عن حقن المادة الكيميائية في الوريد أو العضلات.

١٢- Rectal المعاملة خلال المستقيم

١٣- Subcutaneous حقن المادة الكيميائية في الطبقات العليا للجلد

٢- دراسات السمية قصيرة المدى للجرعات المتكررة Repeated Dose – 28- Day Oral Toxicity

تجرى هذه الدراسات السمية على فئران التجارب وهى تمدنا بمعلومات عن إحتمال حدوث أخطار صحية نتيجة التعرض المتكرر لمدة ٢٨ يوم. ويتم المعاملة عن طريق الفم Orally بتركيزات متدرجة وتستخدم الجرذان لهذه الدراسات. يبدأ التعريض بعد الفطام قبل أن يصل عمرها ٩ أسابيع. يتم فى هذه الدراسات تقدير وزن الجسم والغذاء والماء المستهلك- إختبارات صورة الدم- التقديرات البيوكيميائية في الكلى والكبد- التقديرات الهرمونية مثل قياس مستوى هرمون الغدة

الدرقية (الثيروكسين T٤) وكذا هرمون(تراى أيودوثيرونين T٣) وبعض الهرمونات الجنسية مثل هرمون الذكورة (التيسيتسترون).

٣- دراسات السمية تحت المزمنة عن طريق الفم Sub chronic Oral Toxicity

تجرى هذه الدراسة على فئران التجارب (الجرذان) لمدة ٩٠ يوم عن طريق الفم لتقدير الجرعة غير المؤثرة No Observable Effective Level (NOEL) وأيضاً التأثيرات السامة المصاحبة لتكرار التعرض للمبيد الكيميائي لفترة زمنية قدرها٩٠ يوماً. يبدأ التعريض بعد الفطام قبل أن يصل عمر الحيوان ٩ أسابيع. تستخدم على الأقل٣ جرعات متدرجة إضافة للمقارنة. تختار الجرعة العالية بشرط أن تحدث تأثيرات سامة ولكن ليست قاتلة وتختار الجرعة المنخفضة بشرط أن لا تحدث أي تأثيرات سامة والجرعة المتوسطة وهى التي تحدث أقل تأثيرات سامة ملحوظة— الملاحظة اليومية لتسجيل النمو- السلوك- الاستهلاك الغذائي-الأعراض المرضية-الوفيات- ثم تشرح الحيوانات فور موتها ويتم دراسة اختبارات صورة الدم-الاختبارات الإكلينيكية البيوكيميائية- فحص الأعضاء المختلفة بالعين المجردة Necropsy- الفحص النسيجى للأعضاء المختلفة.

٤- دراسات السمية المزمنة (طويلة المدى) عن طريق الفم Chronic Oral Toxicity

١.٤ دراسات السمية المزمنة

تجرى هذه الدراسات لتقييم التأثير السمي طويل المدى على أنواع مختلفة من الثدييات الجرذان (عمر ٨ أسابيع) والكلاب (عمر٤-٦ شهور) ويتم التعرض عن طريق الفم يومياً ولمدة طويلة حيث تصل إلى٦ أشهر فى حالة الكلاب- تتم الملاحظة الدقيقة خلال هذه الفترة مع دراسة التأثيرات العصبية الفسيولوچية والبيوكيميائية والهيماتولوچية بالإضافة إلى التأثيرات النسيجية المرضية. فى هذه الدراسات يتم إختيار جرعات تحدث تأثيراً ملحوظاً إضافة إلى جرعات أخرى تحدث تأثيراً غير ملحوظ (٣ جرعات)

٢.٤ الدراسات الخاصة بالأورام

تتطلب هذه الدراسة نوعين من الحيوانات وتعتبر إجبارية وتتضمن هذه الدراسات تعريض حيوانات التجارب لمادة الاختبار من خلال الغذاء عادة خلال فترة حياتها كما يراعى وجود عدد كاف من الحيوانات عند مستوى كل جرعة لإمكان عمل تقييم إحصائي مناسب ويجب أن تستمر النسبة الأكبر من الحيوانات حية حتى نهاية الدراسة. ويوصى بإستخدام القوارض مثل الجرذان أو الفئران أو الهمستر كما يجب زيادة مستوى الجرعات قدر الإمكان والتي لا ينتج عنها مظاهر سمية واضحة.

٣.٤ السمية على التكاثر Reproductive Toxicity

مثل هذه الدراسات متعددة الأجيال تعطى معلومات خاصة عن تأثير المبيد على السلوك الجنسي- الحيوانات المنوية- دورات التبويض- الخصوبة- الولادة-الرضاعة- دراسات قبل وبعد نمو المواليد- التطور- نضوج النسل الناتج كما تعطى هذه الدراسة نتائج أولية عن حدوث الطفرات وعادة ما يكون حيوان التجارب هو الجرذان أو الفئران

٤.٤ السمية على التطور Development Toxicity

تجرى دراسات سمية التطور في نوعين من الثدييات على الأقل لتوفير معلومات عن سمية الأجنة والمواليد-تطورالأجنة والنمو غيرالطبيعي-التشوهات- مظاهرالسمية للأمهات-ويفضل إجراء دراسات سمية التطور على الأرانب والجرذان.

٥.٤ دراسات السمية الوراثية Genotoxicity

لتحديد قدرة المركب على إحداث تلف وراثي للإنسان- مطلوب مجموعة إختبارات جيدة قادرة على إثبات الدرجات المختلفة للسمية الوراثية. وهى مجموعة من الإختبارات تجرى لمعرفة قدرة المركب على إحداث طفرات موضعية فى بكتريا السالمونيلا أو دراسة تلف الكروموسومات في خلايا الحيوانات الثديية أوإحداث تلف وراثي على مستوى الكروموسومات في نخاع العظام أو حدوث تلف سمى وراثي على نسيج مستهدف.

قائمة المراجع

1. American Conference of Governmental industrial Hygienists (1966). *Thershold Limit Values.* Cincinnati, Ohio.
2. Ames, B. N. (1974). *Genetics* 78:91.
3. Ames, B. N. (1975). *Mutat. Res.* 31:347.
4. Archer, T. E. (1963). In *Analytical Methods for Pesticides, Plant Gowth Regulators and Food Additives.* G. Zweig, ed. Acacemic Press, New York, Vol. 1, p. 373.
5. Bache, C. A., and D. J. Lisk (1966). *Residue* Rev. 12:35.
6. Balzs, T. (1970). In *Methods in Toxicology.* G. E. Paget, ed. Blackwell Scientific Publication, oxford and Edinburgh, p.49.
7. Barry, H. C., J. G. Hundley, and C. Y. Johnson (1963). *Pesticide Analytical Manual,* Vol. 1. Food and Drug Administration, U. S. Department of Health, Education and Welfare, Washington, D. C.
8. Bartsch, H. (1976). Mutat. Res. 38:177.
9. Baughman, R. W., and M. S. Meselson (1973). *Environmental Health Perspectives,* No. 5. National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle, N. C., p. 27.
10. Beckman, H. F., R. B. Bruce, and D. Macdougall (1963). In *Analytical Methods for Pesticides, Plant Growth Regulators and Food Additives.* G. Zweig, ed. Academic Press, New York, Vol. 1, p.131.

11. Benitz, K. F. (1970). In *Methods in Toxicology.* G. E. Paget, ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, p. 49.

12. Blinn, R. C. (1964). *Residue Rev.* 5:30.

13. Bliss, C. I. (1935). *Ann. Appl. Biol.* 22:134.

14. Brown, A. W. A. (1951). *Insect Control by Chemicals.* London, p. 817.

15. **Burchfield, H. P., and D. E. Johnson (1965).** *Guide to the Analysis of Pesticide Residues,* Vol. 1. Government Printing Office, Washington, D. C.

16. Bruke, J. A. (1965). *J. Assoc. Offic. Agr. Chem.* 48:1037.

17. Busvine, J. R. (1971). *A Critical Review on the Techniques for Testing Insecticides.* Commonwealth Agricultural Bureaux, Slough, England, 345 pp.

18. Campbell, D. E. S., and W. Richter (1967). *Acta Phamacol. Toxicol.* 25:345.

19. Deserres, F. J., and M. D. Shelby. (1979). *Science* 203:563.

20. Dewey, J. E. (1958). *J. Agr. Food Chem.* 6:274.

21. Draize, J. H. (1955). *Food Drug Cosmetic Law J.* 1955: 722.

22. Dubois, K. P., and E. M. K. Geiling (1959). *Textbook of Toxicology.* Oxford University Press, Oxford, 302 pp.

23. Duggan, R. E., and P. E. Corneliussen (1972). *Pestic. Monitoring J.* 5:331.

24. Dunn, C. L., D. J. Lisk, H. F. Beckman, and C. E. Castro (1963). In *Analytical Methods for Pesticides, Plant Growth Regulators and Food Additives.* G. Zweig, ed. Academic Press, New York, Vol. 1, p. 523.

25. Durham, W. F. (1969). In *Chemical Fallout.* M. W. Miller, G. G. Berg, and A. Rothstein, eds. Charles C. Thomas, Springfield, III., Chap. 23, p. 433.

26. Durham, W. F., and H. R. Wolfe (1963). *Bull. World Health Org.* 29:279.

27. Durham, W. F., and H. R. Wolfe (1972). *Bull. World Health Org.* 26:75.

28. Edmundson, W. F., and J. E. Davies (1967). *Arch. Environ. Health* 15:89.

29. Finney, D. J. (1949). *Ann. Appl. Biol.* 187.

30. Finney, D. J. (1952). *Probit Analysis,* 2nd ed. Cambridge University Press, Cambridge, 318 pp.

31. Fitzhugh, O. G. (1965). In *Research in Pesticides.* C. O. Chichester, ed. Academic Press, New York, p. 59.

32. Fukuto, T. R., E. O. Hornig, and R. L. Metcalf (1964). *J. Agr. Food Chem.* 12:169.

33. Cage, J. C. (1970). In *Methods in Toxicology.* G. E. Paget, ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, p. 258.

34. Gaines, T. B. (1960). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2:88.

35. Gunther, F. A. (1962). In *Advances in pest Control Research*, Vol. 5, R. L. Metcalf, ed. Interscience, New York, p. 191.

36. Gunther, F. A. and R. C. Blinn (1955). *Analysis of Insecticides.* Interscience, New York, 696 pp.

37. Hartwell, W. V., G. R. Hayes, and A. J. Funckes (1964). *Arch. Environ. Health* 8:820.

38. Harvey, G. T., and A. W. A. Brwn (1951). *Can. J. Zool.* 29:42.

39. Hayes, G. R., A. J. Funckes, and W. V. Hartwell (1964). *Arch. Environ. Health* 8:829.

40. Henly, R. S., R. F. Kruppa, and W. R. Supina (1966). *J. Agr. Food Chem.* 14:667.

41. Hurn, H. (1970). In *Methods in Toxicology.* G. E. Paget, ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, p. 11.

42. Innes, J. R. M., B. M. Ulland, M. G. Valerio, L. Petrucelli, Fishbein, E. R. Hart, A. J. Pallota, R. R. Bates, H. L. Falk, J. J. Gart, M. Klein, I. Mitchell, and J. Peters (1969). *J. Natl.*

43. Jensen, S. (1966). *New Scientist* 1966 (December 15):612.

44. Klinger, H. (1936). *Arb. Physiol. Angew. Entomol.* 3:49,115.

45. *Cancer Inst.* 42:1101.

46. Kolata, A. B. (1967). *Science* 192:1215.

47. Krijgsman, B. J., and N. E. Krijgsman (1950). *Nature* 165:936.

48. Labadan, R. M. (1965). Ph. D. thesis. Cornell University, Department of Entomology, Ithaca, N. Y.

49. Lehman, A. J. D., D. W. Fassett, H. W. Gerarde, H. E. Stokinger, and J. W. Zapp (1964). *Principles and Procedures for Evaluatng the Toxicity of Household Substances.* Publication 1138, National Academy of Sciences, National Research Council, Washington, D. C.

50. Lisk, D. J. (1960). *J. Agr. Food Chem.* 8:119.

51. Litchfield, J. T., and F. Wilcoxon (1949). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96:99.

52. MacDougall, D. (1962). *Residue Rev.* 1:24.

53. MacDougall, D. (1964). *Residue Rev.* 5:119.

54. MacDougall, D. (1971). In *Pesticides in the Environment.* R. White-Stevens, ed. Marcel Dekker, New York, Vol. 1, Part II, p.271.

55. Moye, H. A., and J. D. Winefordner (1965). *J. Agr. Food Chem.* 13:516.

56. Nalbandian, R. M., and J. F. Pearce (1965). *J. Am. Med. Assoc.* 194:238.

57. Narahashi, T. (1963). Properties of insect axons. In *Advances in Insect Physiology,* J. W. L. Beament, J. E. Treherne, and V. B. Wigglesworth, eds. Academic Press, New York, Vol. 1, p. 512.

58. Oppenoorth, F. J. (1959). *Entomol. Exp. Appl.* 2:216.

59. Ott, D. E., and F. A. Gunther (1966). *J. Econ. Entomol.* 51:831.

60. Renvall, S., and M. Akerblom (1971). *Residue Rev.* 34:1.

61. Reynolds, L. M. (1969). *Bull. Envirn. Contam. Toxicol.* 4:128.

62. Robinson, J. (1970). *Annu. Rev. Pharmacol.* 10:353.

63. Sabourdy, M. A. (1961). Techniques with germ-free animals. Paper presented at the lecture tour organized by ICLYA with the support of UNESCO and IAEA, September-Ocober. (Indirectly cited from Hurni, 1970.)

64. Sobels, F. H. (1976). Some thoughts on the evaluation of environmental mutagens. *Mutat. Res.* 386:361-366.

65. Sunn, Y. P. (1963). In *Analytical Methods for Pesticides, Plant Growth Regulators and Food Additives,* G. Zweig, ed. Academic Press, New York, Vol. 1, p. 399.

66. Swaroop, S. (1957). *Statistical Methods for Malaria Eradication programs.* World Health Organization, Geneva, Switzerland.

67. Swaroop, S. and K. Uemura (1956). *Probit Analysis.* World Health Organization, Geneva, Switzerland.

68. Teranishi, K., K. Hamada, and H. Watanabe (1975). *Mutat. Res.* 31:97.

69. Thornburg, W. W. (1963). In *Analytical Methods for Pesticides, Plant Growth Regulators and Food Additives.* G. Zweig, ed. Academic Press, New York, Vol. 1, p. 87.

70. Thornburg, W. W. (1966). *Residue Rev.* 14:1.

71. Tucker, R. K., and D. G. Crabtree (1970). *Handbook of Toxicity of Pesticides to Wildlife*. Resources Publication No. 84, U. S., Denver Wildlife Research Center, Denver, Colorado.

72. Upholt, W. M., G. E. Quinby, G. S. Batchelor, and J. Thompson (1959). *Am. Med. Assoc. Arch. Opthalmol.* 56:128.

73. Van Middelem, C. H. (1971). In *Pesticides in the Environment.* R. White-Stevens, ed. Marcel Dekker, New York, Vol. 1, Part II, p. 309.

74. Voss, G., and H. Geissbuehler (1967). *Med. Rijks Faculteit Landbouwetenschappen Gent.* 32:877.

75. Voss, G., and K. Sachsse (1970). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16:764. Widmark, G. (1972). In *Environmental Quality and Safety.* F. Coulston and F. Korte, eds. Georg Thieme, Stuttgart, Vol. 1, p. 78.

76. Wilcoxon, F., and S. E. A. McCallan (1937). Graphical method of probit analysis. *Contrib. Boyce Thompson Inst.* 10:329.

77. Winefordner, J. D., and H. A. Moye (1965). *Anal. Chim. Acta* 32:278.

78. Winter, G. D., and A. Ferrari (1964). *Residue Rev.* 5:139.

79. Zweig, G., ed. (1963). *Analytical Methods for Pesticides, Plant Growth Regulators, and Food Additives,* Vol. 1. Academic Press, New York, 637 pp.

80. Zweig, G. (1964). *Charomatog. Rev.* 6:110.

81. Zweig, G. (1968). *The Vanishing Zero, the Evoluation of Pesticide Analyses.* Syracuse University Research Corporation, Syracuse, N. Y., 39pp.

82. Zweig, G. and J. Sherma, eds. (1972). *Handbook of Charomatography.* Chemical Rubber Company Press, Cleveland, Ohio, Vol. II. P. 237.

الفصل الثالث
طرق فعل المبيدات الحشرية
MODES OF ACTION OF INSECTICIDES

أولاً : مقدمة

ثانياً : تقسيم المبيدات الحشرية وفقاً لطرق الفعل

ثالثاً : الجهاز العصبي

رابعاً : طرق فعل المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية

١- مركب الددت ومشابهاته

٢- اللندين

٣- مركبات السيكلودايين

خامساً : المبيدات الحشرية ذات المصادر الطبيعية النباتية

١- البيروثريدات والمنشطات

٢- النيكوتينويدز

٣- الروتينويدز

سادساً : مركبات الفلور

سابعاً : مضادات الكولين إستريز

١- المبيدات الفوسفورية العضوية

٢- المبيدات الكارباماتية

ثامناً : مثبطات إنزيمات التنفس

تاسعاً : مثبطات إنزيمات الأوكسيديز مختلطة الوظيفة

عاشراً : الكلورديميفورم ومشابهاته

الحادي عشر : الافيرميكتينات

الثاني عشر : مثبطات تخليق الكيتين

الثالث عشر : قائمة المراجع

الفصل الثالث
طرق فعل المبيدات الحشرية
MODES OF ACTION OF INSECTICIDES

أولاً: مقدمة: INTRODUCTION

يعتبر علم سمية الحشرات Insect Toxicology جزء من حقل واسع يطلق عليه علم العقاقير Pharmacology وعلم السمية Toxicology حيث تعرف طرق فعل الأدوية فى هذه الدراسات بديناميكية العقاقير أو الأدوية Pharmacodynamics. ولذا يطلق على دراسة فعل المبيدات الحشرية بالصيدلانية الديناميكية للمبيدات الحشرية أو علم صيدلانية المبيدات الحشرية Pharmacology of Insecticides. ويعتقد أن تاريخ علم صيدلانية المبيدات الحشرية يرتبط إلى حد كبير بتطور العلوم الحديثة فى مجال الكيمياء الحيوية والفسيولوچى. ويساعد علم السمية على تحقيق ما يلي:-

١- البحث عن وسائل علاجية للتسمم الناجم عن الحوادث
٢- إيجاد تفسير منطقي لفعل السموم وتأثيراتها الجانبية على الحيوانات النافعة والإنسان
٣- إمكانية وضع أساس منطقي لتطوير إنتاج مركبات مفيدة
٤- المساعدة على معرفة الكيمياء الحيوية والفسيولوچى فى الحيوانات تحت الظروف الطبيعية وغير الطبيعية.

وفى الغالب فإن كل مجموعة من المبيدات الحشرية تبدى فاعلية تجاه أنواع محددة من الكائنات. وفى هذه الحالة يطلق إصطلاح السمية الاختيارية Selective Toxicity عموماً للإشارة إلى الحالات التي تكون فيها الثدييات أقل تأثراً بالمادة السامة Toxiccant مقارنة بالحشرات وغيرها من الآفات. ولو أنه من المناسب إستخدام هذا الإصطلاح فى الحالات التي لا تتأثر فيها أنواع الحشرات النافعة بالمبيد الحشري بينما تقتل أنواع الآفات الحشرية الأخرى. ولعل إختلاف الحساسية بين الأنواع أو داخل النوع الواحد تنال إهتمام متعاظم فى هذا المجال. تساعد المعلومات المحددة والمؤكدة الخاصة بطرق فعل المبيدات الحشرية والإختلافات فى مستوى الإستجابة للكائنات المختلفة فى فهم الإختلافات المعقدة فى المسار الفسيولوچى والبيوكيميائى لهذه الكائنات.

ثانياً: تقسيم المبيدات الحشرية وفقاً لطرق الفعل
CLASSIFICATION OF INSECTICIDES BY THEIR ACTIONS

قام Brown عام (١٩٥١) بتقسيم المبيدات الحشرية إلى خمسة مجاميع بناء على طرق الفعل Mode of action وهى:

١- سموم طبيعية Physical poisons
٢- سموم بروتوبلازمية Protoplasmic poisons

٣- **سموم تنفسية** Respiratory poisons

٤- **سموم عصبية** Nerve poisons

٥- **سموم لها أكثر من طبيعة فعل** Poisons of a more general nature

ومن الجدير بالذكر أن معظم المبيدات الحشرية الحديثة تندرج تحت السموم العصبية ولعل هذا التقسيم ما زال يغطى معظم المبيدات الحشرية المطروحة حالياً في الأسواق.

هناك طريقة أخرى لتقسيم المبيدات الحشرية إلى ثلاثة مجاميع وفقاً لطريقة الدخول Mode of entry (Brown **عام ١٩٥١) وهى:**

١- **سموم معدية** Stomach poisons

٢- **سموم ملامسة** Contact poisons

٣- **مدخنات** Fumigants

وتعتبر هذه الطريقة مفيدة للغاية في وصف المبيد الحشري لدى قليلي الخبرة حيث أنها محدودة الفائدة من الناحية الفنية وذلك إذا علمنا أن أى مبيد حشري قد يظهر أكثر من طريقة فعل أو أكثر من طريقة دخول.

يوضح جدول رقم (٣-١) تقسيم المبيدات الحشرية وفقاً لطريقة الفعل وضمن المجاميع الخمسة الموجودة فى الجدول تعتبر مثبطات التمثيل Metabolic inhibitors **والمواد النشطة على الأعصاب** Neuroactive agents **من أهم المجاميع بالنسبة للمبيدات الحشرية الحديثة. وبشكل محدد يمكن القول أن مضادات إنزيم الكولين إستريز** Anticholinesterases **وبعض السموم العصبية الأخرى تندرج تحت مثبطات التمثيل ولكنها تختلف بتخصصها فى مهاجمة الجهاز العصبي. ويجب أن يؤخذ فى الإعتبار تنوع وتعدد طرق فعل أى مبيد حشري وبالتالي فإن تتبع أثره على الهدف الأولى** Primary target **قد لا يكون ممكناً دائما. قد لا يتطابق سبب الموت مع طريقة فعل المبيد الحشرى. على سبيل المثال فإن يرقات البعوض المعرضة لأى مبيد حشري غالباً ما تموت نتيجة النقص فى الأكسچين حيث أنها لا تستطيع الوصول إلى سطح الماء مع العلم بأن طريقة فعل المبيد الحشري قد ترجع إلى تثبيط إنزيم الأستيل كولين إستريز أو أى تأثيرات أخرى محدثة للشلل** Immobilizing effect.

جدول (٣-١) تقسيم المبيدات الحشرية وفقاً لطريقة الفعل

Groups	Subgroups	Examples
Physical poisons[a]	———	Heavy mineral oils, inert dust
Protoplasmic poisons[a]	———	Heavy metals, e.g., Hg, acids
Metabolic inhibitors	Respiratory poisons[a]	HCN, CO, H_2S, rotenone, dinitrophenols
	Inhibitors of mixed- function oxidase	Pyrethrin synergists
	Inhibitors of carbohydrate metabolism	Sodium fluoroacetate
	Inhibitors of amine metabolism	Chlordimeform
	Insect hormones	Juvenile hormone analogues
	Inhibitors of chitin synthesis	Diflubenzuron

Neuroactive agents (nonmetabolic)	Anticholinesterases	Organophosphorus compounds, carbamates DDT analogues, pyrethroids
	Effects on ion permeability Agents for nerve receptors	Nicotine analogues, cyclodiene compounds, BHC
Hormone mimics		Methoprene
Stomach poisons		*Bacillus thuringiensis* toxin

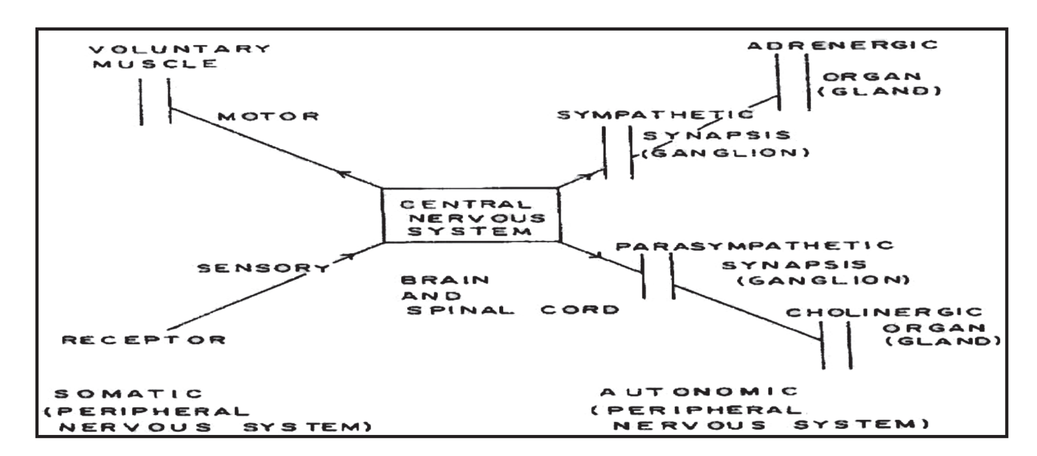
[a]According to the scheme of Brown (1951)

ثالثاً- الجهاز العصبي THE NERVOUS SYSTEM

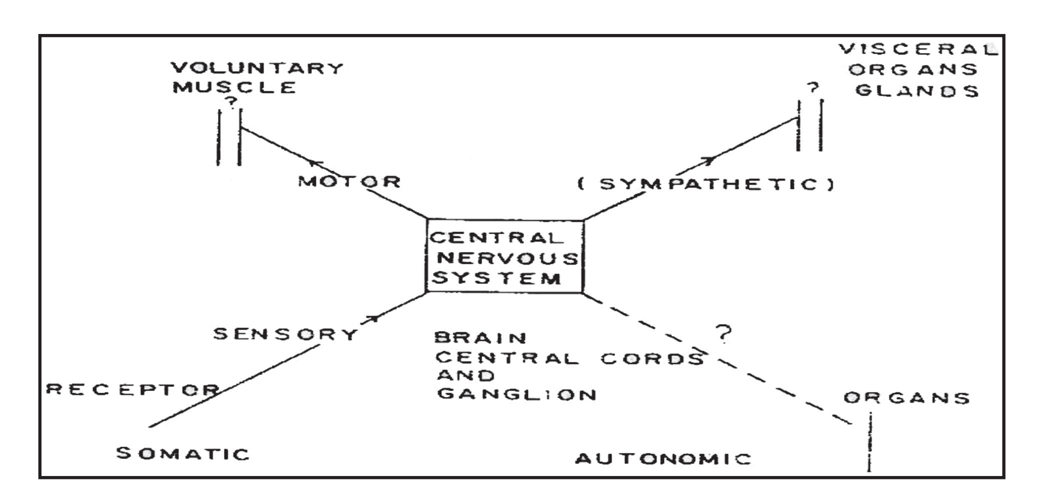
معظم المبيدات الحشرية الحديثة ترجع سميتها إلى قدرتها على مهاجمة الجهاز العصبي كهدف أولى. يعتبر الجهاز العصبي أهم الأجزاء الحساسة والتى تمثل نقاط ضعف فى معظم الكائنات الحية الراقية. من السمات المحددة في الحشرات أنها تملك جهاز عصبي مركزي متطور مقارنة بالثدييات. يعتبر تسمم الجهاز العصبي وسيلة سريعة ومؤثرة فى إحداث خلل في ميكانيكية أداء الجسم. وعموماً فإن نجاح أى مبيد حشري يعتمد على درجة تطور الأعصاب في الآفات الحشرية المعرضة. وبنفس الكيفية فإن الإنسان هو أكثر الكائنات الحية تطوراً وبالتالي يكون أكثر حساسية لهذه السموم العصبية. من حسن الحظ فإن هناك الكثير من المركبات المفيدة تهاجم الحشرات بشكل متخصص دون إحداث أي أضرار جسيمة على الحيوانات النافعة والإنسان.

فى السنوات الأخيرة أصبح من الواضح أنه فى بعض الحالات تعزى الإختلافات فى الحساسية بين الثدييات والحشرات إلى الإختلافات فى تركيب الجهاز العصبي. على سبيل المثال فإن الإختلافات فى الحساسية تجاه السموم العصبية بين الحشرات والثدييات قد ترجع جزئياً إلى الإختلافات المورفولوچية في نظام توزيع الأعصاب: حيث تملك الحشرات العديد من النهايات العصبية دون حماية بينما توجد في الثدييات أماكن ضعف أقل من الحشرات. هذه الإختلافات لها بعدهام ليس فقط من الناحية الإقتصادية ولكن أيضاً فى مجال الكيمياء الحيوية المقارنة. تاريخياً فإن الدراسات على الجهاز العصبي هى حالة من الإندماج Amalgamation فى اللافقاريات والفقاريات حيث تم دراسة تكوين الجهاز العصبي المركزي في الثدييات كما درست وظائفه الحيوية فى اللافقاريات.

تظهر الإختلافات الرئيسية فى تكوين الجهاز العصبي بين الثدييات والحشرات من الشكل (٣-١)، (٣-٢). ويتضح أن لكل منهما تحت قسم عام وهو الجهاز العصبي المركزي The central Nervous System والجهاز العصبي المحيطي Peripheral Nervous System يتكون الأول من المخ Brain والحبل الشوكى Spinal cord في الثدييات والمخ والحبل العصبي المركزي Central Nerve cord فى الحشرات. ويعمل الجهاز العصبي المركزي كجهاز مركزي متكامل يحتوى على ملايين الخلايا العصبية التى تتصل معاً بواسطة مراكز الإشتباك العصبي Synapses. بينما يتكون الجهاز العصبي الطرفي من تحت قسمين هما الجهاز الجسمي Somatic system والجهاز الذاتي Autonomic System.



شكل (٣-١) شكل تخطيطي مبسط للجهاز العصبي المركزي في الثدييات (عن O'Brien عام ١٩٦٠)



شكل (٣-٢) شكل تخطيطي مبسط للجهاز العصبي المركزي في الحشرات (عن O'Brien عام ١٩٦٠)

١- الجهاز العصبي فى الثدييات Mammalian Nervous System

نظراً لأن الجهاز العصبي فى الثدييات أكثر تعقيداً من الحشرات لذا يمكن تقسيمه إلى:

١.١ الجهاز الجسمى The Somatic System

يختص الجهاز الجسمي بالتحكم فى حركة الحيوان بمجموعة من ردود الأفعال تجاه المنبهات البيئية ثم تستجيب العضلات لهذه المنبهات. ويتكون الجهاز العصبي الجسمي من المسارات الواردة Afferent والمسارات الصادرة .Efferent هناك وسائل لرصد التغيرات البيئية وهى جميعاً مستقبلات حسية Sensory receptors (مثل العين والأذن..... الخ) والتى تتصل مباشرة بالجهاز العصبي المركزي. وعموماً فإن المستقبلات هي أعضاء متخصصة ولكن فى مناطق الجسم الأقل تخصصا قد تحقق النهايات العصبية Nerve endings نفس الغرض .

قد تمر المعلومات المتصلة إلى الأعصاب الحركية (قوس إنعكاس بسيط Simple reflex arc) أو قد تترجم فى المخ. حينما يبدى المخ إستجابة للإشارة يرسل الأمر خارجياً إلى العضلات الإدارية

Voluntary muscles خلال الأعصاب الحركية Motor nerves. تنتهي ألياف الأعصاب الصادرة Efferent nerve fiber عند منطقة الإتصال العصبي العضلي Neuromuscular Junction حيث ينتهي دور الجهاز العصبي مع مرور الرسالة إلى العضلة الإرادية. وتمر الرسالة خلال ثغرة Gap أو وسط كيميائي Chemical mediator هى مادة الأستيل كولين Acetylcholine حيث يتم التحكم في الرسالة أو الإشارة بواسطة نظام كولينى Cholinergic System وسوف يتم شرح دور الأستيل كولين فى نظام الاتصال العصبي لاحقاً.

٢.١ الجهاز العصبى الذاتى The Autonomic Nervous System

يقوم الجهاز العصبي الذاتي بالتحكم فى حركة عضلات الأعضاء الداخلية وينبه العديد من الغدد. يتم التحكم فى هذا النظام من خلال تحت قسمين لهما وظائف عكسية ذات طبيعة لا إرادية Involuntary وعليه لا يتمكن الحيوان من التحكم فيهما وهما الجهاز العصبي السمبثاوى Sympathetic system والجهاز العصبي الباراسمبثاوى Parasympathetic system. يحتوى الجهاز العصبي السمبثاوى على عقد عصبية كبيرة تتجمع غالباً معاً خارج الجهاز العصبي المركزي. وتحتوى العقد العصبية Ganglia على العديد من مراكز الإشتباك العصبي التى يتم عبورها بواسطة النظام الكولينى. يتصل المحور العصبي Axon بالجهاز العصبي المركزي والعقدة العصبية Ganglion وغالباً ما يطلق عليه المحور ما قبل العقدة العصبية Preganglionic axon أما الذى يربط العقدة العصبية بنهايات العضو يطلق عليه المحور العصبي ما بعد العقد العصبية Postganglionic axon. ويوجد فى النهايات الأخيرة فجوة الإشتباك العصبي Synaptic gap والذى يرتبط بالعضو أو الغدة. إنتقال التنبيه خلال هذه المنطقة يحكمه إنطلاق مادة الابنيفرين Epinephrine أو النور إيبنفرين Norepinephrine.

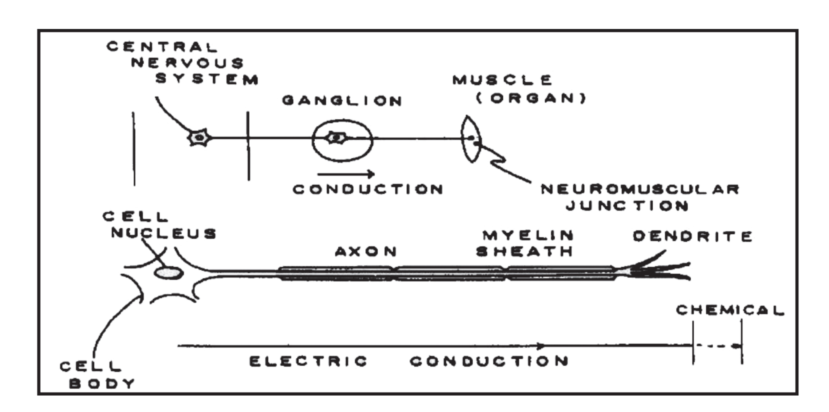
يشبه الجهاز العصبي الباراسمبثاوى الجهاز العصبى السمبثاوى ما عدا مراكز الشبك العصبية بين المحور العصبي ما بعد العقدة العصبية والعضو حيث أن الناقل هنا نظام كولينى Cholinergic. كما يوجد أيضاً بعض الإختلافات البسيطة حيث أن العقد العصبية للجهاز العصبي الباراسمبثاوى تكون غالباً صغيرة وتتوزع فى الجسم. وتوجد دائماً فى الجانب الأيمن بجانب العضو وعليه فإن المحاور العصبية ما بعد العقد العصبية تكون دائماً قصيرة. وعموماً يمكن القول أن التنبيهات السمبثاوية تسرع من ضربات القلب وتقلل من نشاط القناة الهضمية. أما التنبيهات الباراسمبثاوية تعمل على تقليل أو تأخير ضربات القلب وزيادة نشاط القناة الهضمية. كما أن التنبيهات السمبثاوية تحدث إرتخاء في جفن العين وتنبه إفراز اللعاب.

٣.١ الإتصال الكهربى (المحورى) للسيالات العصبية

The Electric (Axonic) Conduction of Nerve Impulses

الخلايا العصبية لهذه النظم لها نفس خصائص قدرتها على الإتصال بعضها ببعض. كل خلية لها جسم الخلية Cell body وإمتداد طويل يطلق عليه المحور من خلاله يتم إنتقال التنبيه فى صورة

موجه كهربية (شكل٣-٣). في نهاية المحور يتم إنتقال التنبيه عبر مركز الإشتباك العصبي إلى الخلية العصبية الأخرى. في هذا المكان يكون من الضروري وجود وسط كيميائي. يحدث الإتصال العصبي خلال المحور بواسطة سلسلة من التغيرات في الجهد الكهربي للغشاء Membrane electric potential.



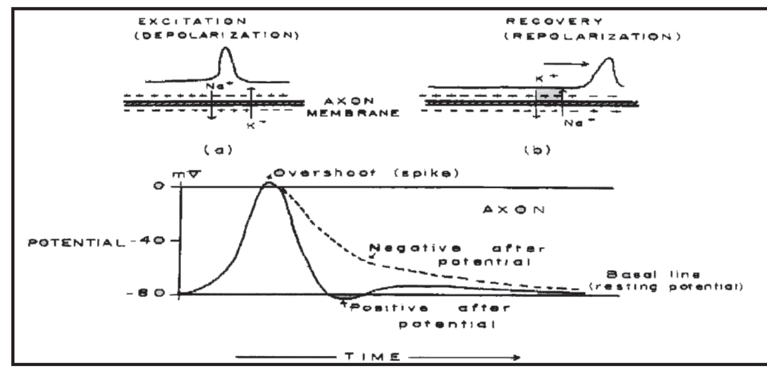
شكل (٣-٣) شكل تخطيطي للخلية العصبية في الثدييات

تم دراسة الميكانيكية التى تمكن الغلاف (الغشاء) العصبى من أداء دوره من خلال عملية الإستقطاب Polarization وعدم الإستقطاب Depolarization بشرح حركة الأيونات عبر الغشاء العصبى. وكما تم الإشارة إليه سابقاً فإن المحاور العصبية دائماً ما تحافظ على إختلاف فرق الجهد عبر الغشاء العصبي. ومن المعروف أنه في الأحوال العادية فإن تركيز أيونات البوتاسيوم داخل الغشاء أعلى بكثير عن خارج الغشاء. وفى نفس الوقت فإن تركيز أيونات الصوديوم داخل الغشاء أقل بكثير عن خارج الغشاء ويمكن تقوية هذا الجهد من خلال هذه الإختلافات فى تركيز الأيونات عبر الغشاء حينما تصل موجه التنبيه إلى جزء معين من الغشاء يحدث حاله من عدم الإستقطاب بمعنى دخول أيونات الصوديوم إلى داخل الغشاء وخروج أيونات البوتاسيوم من الداخل إلى خارج الغشاء (شكل٣-٤). دائماً ما يكون جهد الراحة Resting potential الملاحظ أقل من القيمة المحسوبة من خلال المعادلة التالية.

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \text{ in } \frac{\text{(Na) outside}}{\text{(Na) inside}} \qquad E_{k} = \frac{RT}{F} \text{ in } \frac{\text{(K) outside}}{\text{(K) outside}}$$

حيث أنها لا تتضمن حركة الأيونات الأخرى. وبفرض أخذ أيونات الكلورين فى الإعتبار (أو غيرها من الأيونات) يمكن إفتراض المعادلة التالية:

$$E\,m = \frac{RT}{F} \text{ in } \frac{PK\,(K)\,o + PNa\,(Na)\,o + PCL\,(CL)\,i}{PK\,(K)\,i + PNa\,(Na)\,I + PCL\,(CL)\,o}$$



شكل (٣-٤) آلية الإثارة العصبية

a = عدم الأستقطاب

b = الشفاء

c = تغير الجهد خلال الإثارة

حيث Em هي جهد الغشاء وعلى سبيل المثال فإن قيمة PK تمثل النفاذية النسبية لأيون البوتاسيوم عبر غشاء المحور العصبي.

وعليه فإن الغشاء العصبي المثار يعود إلى حالته الطبيعية بأخذ ايونات البوتاسيوم وطرد أيونات الصوديوم. وتحدث العملية دائماً عكس تركيزات الأيون وبالتالي فهي تحتاج إلى الطاقة. وعليه يطلق على هذه العملية النقل النشط للأيون Active ion transport. ميكانيكية حركة أيونات الصوديوم تسمى مضخة الصوديوم Sodium pump. وعموماً فإن هذه العملية يحكمها إنزيم متخصص هو $(Na^+ + K^+)$ ATP ase وهناك العديد من التقارير التى تشير إلى أن مركب ATP وغيره من المركبات الفوسفاتية تلعب دوراً تنظيمياً فى النقل الأيونى للأغشية المثارة يبدو دور الفوسفات الناقل مرتبطاً بأيون الكالسيوم المعروف بأنه يلعب دوراً مؤثرا فى إثارة الغشاء.

٤.١- النقل الكيميائى للسيالات العصبية The chemical Transmission of Nerve Impulses

حينما يصل التنبيه فى صورة موجه كهربية إلى نهاية المحور العصبي يكون من الضروري نقل الرسالة إلى الخلية العصبية الأخرى أو العضو. الوسيط الكيميائي لهذا النقل يكون واحد من ثلاثة هما الاسيتيل كولين والابينفرين والنورإيبنفرين.

يلعب الأسيتيل كولين دوراً هاماً كوسيط كيميائي أثناء عملية النقل الكيميائى. ويعتبر نظام الأسيتيل كولين-الكولين استريز (النظام الكولينى) هو النظام المعروف لنقل الرسالة عبر مناطق الاتصال العصبي العضلي للأعصاب الحركية والأعصاب الباراسمبثاوية من النوع Neuroeffector ومراكز الاشتباك السمبثاوية وهى جميعها لا تعمل فى مناطق اتصال الأعصاب السمبثاوية الصادرة. الاستثناء الوحيد هى الأعصاب السمبثاوية التى تخترق غدة الأدرينال والغدد العرقية ذات النظام الكولينى. فى الجهاز العصبي المركزي.

$$CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{||}}{C}-O-CH_2-CH_2-\underset{\underset{\displaystyle CH_3}{|}}{\overset{\overset{\displaystyle CH_3}{|}}{N^+}}-CH_3$$

ACETYLCHOLINE

حيث توجد العديد من مراكز الاشتباك العصبي فإن النظام الكولينى يلعب دوراً هاماً وبالتالي فإن المركبات المضادة لإنزيم الكولين إستريز تعتبر سموم جيده للأعصاب المركزية. وهناك أيضاً وسائط كيميائية هامه هى الابنيفرين والنورإيبنفرين.

ويعتبر النورإيبنفرين أكثر تأثيراً على مناطق الاتصال السمبثاوى من النوع الصادر وهى مادة نشطه فى النقل الكيميائي. هناك مركبات أمينية تلعب أدواراً هامه فى الجهاز العصبي المركزي.

٢- الجهاز العصبي في الحشرات Insect Nervous system

يعتبر الجهاز العصبي في الحشرات أكثر بساطه من الثدييات وفى بعض الحالات تكون بعض الأجزاء ذات تخصص عالي للتأقلم مع ظروف الحياة المعقدة.

كما يتضح من شكلي (٣-١،٣-٢) تبدو الاختلافات الأساسية بين الجهاز العصبى فى الحشرات والثدييات فى ظهور السمات التالية فى الجهاز العصبى للحشرات.

١- لا يوجد نظم كولينيه فى الجهاز العصبى الطرفى.

٢- لا يوجد جهاز عصبي ذاتي واضح (يوجد جهاز ذاتي يتم التحكم فيه من خلال الهرمونات).

٣- لا توجد عقد عصبية في الجهاز العصبي الطرفي (العقد العصبية فى الحشرات تتطابق مع الجهاز العصبي المركزي في الثدييات).

٤- لم يتم التعرف على أى ناقل كيميائي فى الجهاز العصبي المركزي سوى ماده الإستيل كولين ويعتقد وجود بعض المركبات الأمينية النشطة.

بجانب هذه الاختلافات الواضحة فإن الجهاز العصبى يتميز ببعض الإختلافات المورفولوچية والهستولوچية التالية:-

١- لا يوجد غلاف ميلينى واضح فى الجهاز العصبى للحشرات.

٢- يغطى الحبل العصبى فى الحشرات بغلاف ليفى خشن يسمى الغلاف العصبى Nerve Sheath ويعمل هذا الغلاف على حماية الحبل العصبى ويبدو أنه يقوم بنفس وظيفة الحاجز الدموى المخى فى الثدييات.

٣- لا تتمتع مناطق الاتصال العصبي العضلي بنهايات صفائحية End plates متخصصة كما في الثدييات. يتفرع المحور العصبي فى الحشرات إلى فريعات تخترق الألياف العضلية بينما تحكم النهاية الصفائحية فى الثدييات كل مجموعة الألياف العضلية.

٤- يزود الجهاز العصبي فى الحشرات بنظام تنفسي (قصبي) الذى يمد الخلايا العصبية مباشرة بالأكسچين خلال عملية الانتشار Diffusion.

عدا ذلك فإن الجهاز العصبي فى الحشرات يشابه مثيله فى الثدييات فى نواحي كثيرة ويبدو التشابه أكثر وضوحاً من الاختلافات.

رابعاً: طرق فعل المبيدات الكلورونية العضوية

Chlorinated Hydrocarbon insecticides

المبيدات الكلورونية العضوية سموم عصبية. وهى مركبات تتمتع بالثبات النسبي ذات أثر باقي طويل- تميل للتجمع والتراكم داخل الأنسجة الحية. ومن أهم هذه المجموعة من المركبات مبيد الددت

١ - مركب الددت ومشابهاته DDT and its Analogues

بذلت العديد من الجهود لإيضاح ميكانيكية فعل الددت وهذه الحقيقة توضح أنه المثال النموذجى لمناقشة طريقة فعل المبيدات الحشرية.

١.١ علم الأعراض والخصائص Symptomatology and Characteristics

ربما يكون من أهم خصائص الددت التى ينفرد بها هى أن كفاءته كمبيد حشرى تزداد مع أنخفاض حرارة البيئة أى أن الإرتباط بين الفاعلية ودرجة الحرارة إرتباط سالب Negative temperature correlation مبيد الددت بطيء التأثير. من أول مظاهر التسمم هى الحركة غير المتوافقة للكائن المعرض. يلى هذا مرحلة يطلق عليها DDT Jitters وهى عبارة عن إرتجافات الجسم الكلى والأطراف Tremulousness. يتم تسلسل أو تتابع الأعراض فى الصرصور الأمريكي كما يلي:

- تمدد غير طبيعي Hyperextension للأرجل مع الحركة غير المتوافقة
- إرتجافات عامة
- المشى غير الطبيعى Ataxic gait
- نشاط فائق ناتج من التنبيه الخارجى
- فشل متكرر فى إعتدال الجسم
- حركة الأرجل المنفصلة
- سرعة فى معدل الإرتجافات والإرتعاشات وبطء فى التمدد
- إختفاء الإرتعاشات السريعة
- سكون كامل مع إستمرار ضربات القلب

هذه الظاهرة تفسر طريقة فعل الددت على الأعصاب الحركية. يبدو أن فعل الجرعات الصغيرة من الددت على الجهاز العصبي يحتاج إلى قوس إنعكاسى سليم وعلى سبيل المثال يبدأ التسمم فى الخلية الحسية فى شعيرة Campaniform sensilla ثم تصل إلى مراكز الإشتباك بالجهاز العصبي المركزي وفى النهاية تؤثر على الأعصاب الحركية. ومع التركيزات العالية يمكن أن يعمل الددت على الأعصاب الحركية مباشرة.

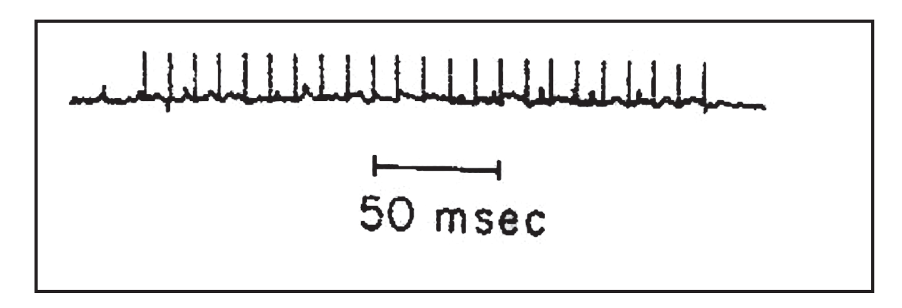
تتشابه الأعراض التى تلي تسمم الحشرات بالددت تماماً مع ما تسببه مركبات Curare وeserine وnicotine. ويمكن لمركب الددت أن يزيد من الكمية الحرة للأستيل كولين ولو أنه يمكن أن يوضع بصعوبة ضمن مثبطات الكولين إستريز. وعموماً يعتبر أن إنطلاق الأستيل كولين (داخل الجسم in vivo) هو نتيجة للتسمم بالددت أو أكثر تحديداً هو نتيجة للإثارة العصبية الفائقة والتى تحدث نتيجة بعض التداخلات من تأثير الددت على الجهاز العصبي. هناك تأثير آخر مشابه داخل الجسم يمكن أن يوجد من خلال الإستجابات التنفسية للحشرة بعد التعرض للددت: حيث يصل مستوى الأكسچين الكلى المستهلك في الحشرات المسممة عدة أضعاف المستوى العادى. وعموماً تموت الحشرات قبل أن يستنفذ مخزون الجليكوچين والجلوكوز والليبيدات ويصل إلى مستوى التجويع. ولو أنه يقال أن سبب الموت هو نتيجة الجوع نظراً لإستنفاذ كافة المخزون الغذائي الضروري لجسم الحشرة.

من المحتمل أن يتداخل الددت إلى حد ما مع عملية الأكسدة فى الجهاز العصبي. حيث أن الددت يثبط معنوياً نشاط إنزيم السيتوكروم أوكسيديز فى الذباب المنزلي. إكتشف أن DDE هو مثبط فعال لإنزيمي Succinoxidase، Cytochrome Oxidase فى الذباب المنزلي مقارنة بالددت. والعكس قد يكون صحيحاً إذا كان الهدف للددت هو إنزيمات الأكسدة. ومن غير المألوف أن التأثيرات التثبيطية للددت على نظم الأكسدة هى الطريق الرئيسي لإحداث التسمم بالددت.

٢.١ فعل الددت على الأعصاب ونظريات طرق فعله

Action of DDT on Nerves and Theories of its Mode of Action

تراكمت قناعات واضحة عن الهدف الأولى للددت وهو الجهاز العصبي. لوحظت سمات أو خصائص تكرار أو إفراغ الشحنات Repetitive discharge فى السيال العصبي منذ فترة زمنية طويلة وفى الحقيقة فإن الددت ينبه الألياف العصبية لإنتاج هذه الشحنات المتكررة (شكل٣-٥) وذلك عند الإستجابة لتنبيه منفرد. وقد تم الإشارة إلى أن ذلك يتماثل تماماً مع نظرية النقص في الكالسيوم Hypocalcemia (التى تحدث نتيجة النقص فى أيونات الكالسيوم أو الماغنسيوم) ويفترض أن الددت يتداخل مع سطح إعادة التكلس Recalcification الذى يحتاج إلى تجديد جهد الراحة العادى بعد حالة عدم الإستقطاب Depolarization لغشاء المحور العصبي.

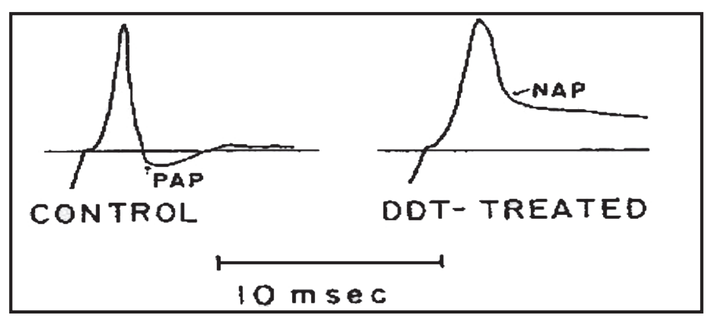


شكل (٣-٥) إعادة تفريغ الشحنات نتيجة المعاملة بالددت فى خلية حسيه للصرصور الأمريكي

يتميز الددت بقدرة عالية على التوافق مع الكوليسترول مما يرجح قدرة المركب على التأثير على الكوليسترول فى الأغشية الليبيدية وعليه يقلل من قدرة الغشاء على نفاذية أيونات الكالسيوم. ولو أن هذه النظرية لا تفسر طريقة فعل الددت: المشكلة الأولى هى أن الجهاز العصبى فى الحشرات لا ينتج شحنات متكررة فى غياب أيونات الكالسيوم فى الوسط خارج جسم الحشرة والمشكلة الثانية أن العديد من مشابهات الددت غير السامة تظهر توافقاً عالياً مع الليبيدات والتى تشمل الكوليسترول.

بالإضافة إلى تفريغ الشحنات فإن الأحبال العصبية المسممة بالددت تظهر شكلاً آخر من الإستجابة هى إطالة فترة ما بعد الجهد Prolongation after potential. حينما تزداد سالبية ما بعد الجهد إلى مستويات معينة ويلاحظ إندفاع فجائى للشحنات المتكررة نتيجة تنبيه واحد.

من الجدير بالذكر أن الفترة خلال إظهار تنبيه واحد من تيار السيالات (تكرار الشحنات) تكون قصيرة نسبياً وفى النهاية تصل الأعصاب إلى نقطة لا تستطيع فيها تكرار الشحنات. ولو أن هناك شك ضعيف عن دور سالبية ما بعد الجهد فى العمل المباشر لإنتاج تكرار الشحنات فى الجهاز العصبى الحشرى فإن هناك مجموعة من العوامل يجب أن تؤخذ فى الإعتبار. المشكلة هى أن إطالة الإستقطاب الكاثودى والذى ينتج تأثير مشابه لإطالة سالبية ما بعد الجهد (شكل٣-٦) لا يسبب تكرار للشحنات فى المحاور العصبية الطبيعية. وعليه يجب الأخذ فى الإعتبار أن الددت يبدل أو يحور غشاء المحور العصبي بطريقة ما بحيث تختلف ثوابت الغشاء (التوصيل والمقاومة والقدرة) عن الغشاء الطبيعي. وبإستخدام طريقة الميكروالكترود بين الخلايا يمكن قياس شكل المنحنى أو المسار الذى يختلف نتيجة المعاملة بالددت. ومع مقارنة هذا المنحنى مع الناتج من المعاملة بمركب TEA (Tetraethyl ammonium) على الألياف العضلية والمحاور العصبية في الحيوان المائي الحبار وحساب نفاذية الأيونات عبر غشاء المحور العصبي بإستخدام معادلة إتزان جهد الغشاء أستخلص أن نفاذية أيونات البوتاسيوم عبر الأغشية العصبية تقل بشكل حاد مع إستخدام الددت.



شكل (٣-٦) فعل جهد منفرد مسجل على خلية حسية للصرصور الأمريكى قبل وبعد المعاملة بالددت

PAP = **موجب بعد الجهد** NAP: **سالب بعد الجهد**

هناك تقدم كبير فى الدراسات المرتبطة بميكانيكية بوابات الصوديوم. حيث أمكن قياس التغير فى سريان الصوديوم INa والبوتاسيوم I_K منفردين من الناحية الوظيفية لجهد الغشاء Em. يمكن إستنباط توصيل الصوديوم gN_a والبوتاسيوم g_k من قانون أووم Ohm's law كما يلي

$$g_{Na} = I_{Na}/(E_m - E_{Na})$$
$$g_K = I_K/(E_m - E_K)$$

ومن خلال إستخدام كل من Tetrodtoxin، Saxitoxin وهى مثبطات متخصصة لميكانيكية نشاط الصوديوم أمكن فصل تعريف التأثيرات التى تحدث فى قناة البوتاسيوم عن قناة الصوديوم (Narahashi عام ١٩٨١).

وجد Lund، Narahashi عام (١٩٨١) أن المحاور العصبية العملاقة للحبار المسممة بالددت (١×١٠^-٤ مول مضافة داخلياً) تختلف عن المحاور العصبية غير المعاملة بالنظر إلى سرعة تثبيط الصوديوم. حينما يتم عدم إستقطاب المحور العصبي من٨٠إلى صفر مللي فولت يزداد سريان الصوديوم IN_a بنفس سرعة كل من التحضيرات المعاملة وغير المعاملة. وبعد الوصول إلى المستوى الأقصى ينخفض التيار بسرعة في المحور المقارن تبعاً للمرتبة الأولى الكينتيكيةFirst – order Kinetics. يبدو أن النقص في تيار المحور العصبي المعامل ذو مظهرين Biphasic. معدل النقص في المظهر الأول مشابه لغير المعامل ولكن يبدو معدل مظهر الإنخفاض أكثر في البطيء. هذه الملاحظة تعزر أن مجموع قنوات الصوديوم النشطة بعد المعاملة بالددت (فتح القنوات) تبدو عادية ولكن مجرد الفتح يحدث لها حالة عدم نشاط (قفل القنوات) بطيء.

على الرغم من التقدم الحادث فى فسيولوچيا الأعصاب التى تعرضت للتسمم بالددت فإن الإعتبارات البيوكيميائية تبدو هامة فى تحديد دور الددت فى إيقاف الوظائف العادية للجهاز العصبى (مثل التبادل الأيونى عبر أغشية المحاور العصبية). وحتى يمكن تثبيط وظيفة عصبية طبيعية فإن الددت يجب أن يتعامل أولاً مع الجهاز العصبى وفى هذه الحالة فإن جزيء الددت يعمل على تغيير طبيعة المكون العصبي بشكل مؤثر بحيث يبطل وظيفة الجهاز العصبى أو أن جزيء الددت دون أن يحدث أى تغيير فى طبيعة المكون العصبي يتلامس مباشرة مع الغشاء العصبى ومن ثم يعمل على غلق مسار الأيونات.

وقد أشير منذ ما يقرب من أربعين عاماً أن الددت يثبط إنزيمات ATP ases العصبية. ولو أن إنزيم Mg – ATP ase يتأثر بالددت إلا أن مدى التثبيط يبدو أكثر معنوية فى حالة ATP ase . ($Na^+ + K^+$) والذى يلعب دوراً هاماً فى النقل النشط للأيونات عبر الغشاء العصبي. هناك مشكلتان رئيسيتان لإظهار هذا الفعل البيوكيميائى للددت وهما: ١- أن الددت لا يسبب نفس التأثير داخل الجسم كما فى مركب Quabain (مركب معروف بتثبيطه المتخصص على إنزيم ATP ase . ($Na^+ + K^+$)، ٢- توجد العديد من إنزيمات ATP ase والأجهزة ذات العلاقة بـ ATP فى أى جهاز عصبى. وفى الواقع إستخلص Matsumura، Narahashi عام (١٩٧١) وجود على الأقل واحد من إنزيماتATP ase الحساسة للددت والتى تسلك نفس طريق إنزيم ATP ase. ($Na^+ + K^+$) فى الحبل العصبي للوبستر

الأمريكي. وعليه وجد Doherty عام (١٩٧٣) نظام يشمل ATP حساس جداً للددت والأيونات الموجودة فى البيئة وذلك فى مستخلص المحاور العصبية لنفس المواد العصبية.

فى عام (١٩٧٩) لاحظ Matsumura، Ghiasudin أن إنزيم Ca – ATP ase حساس جداً للددت . وفى تركيز منخفض من ATP (١×١٠^{-٧}) وتركيز بروتين (٤ميكروجرام) فإن هذا الإنزيم فى أعصاب أرجل المشى للوبستر يظهر حساسية للددت حيث تبلغ الجرعة الكافية لإحداث٥٠٪ تثبيط لهذا الإنزيم (I_{50}) حوالي (٢×١٠^{-٩} مول). كما وجد أن الددت يثبط إرتباط أيون الكالسيوم فى وجود ATP خارج جسم الحشرة ولكن فى عدم غياب ATP. هذا الإنزيم Ca - ATP ase له قابلية منخفضة للتوافق مع أيون الكالسيوم Ca^{2+}. أدت هذه الملاحظات إلى إفتراض أن إنزيم Ca - ATP ase يلعب دوراً في حفظ مستوى الإرتباط المناسب لأيون Ca في الجزء الخارجي من الغشاء العصبي ويؤدى تثبيطه إلى عدم ثبات الغشاء.

أوضحت دراسات أخرى بواسطة Clark عام (١٩٨٢) أن نفس الإنزيم له قابلية عالية للتوافق مع أيون الكالسيوم Ca^{2+} ومن المحتمل أن يقع فى السطح الداخلي للغشاء الخلوي. وهناك إيضاح مؤكد فى أن أولاً: يسبب DDT عدم ثبات للأعصاب مشابه للظروف التي تحدث في حالة نقص الكالسيوم Hypocalcemic. ثانياً: من الممكن أن يبطل ذلك مع زيادة تركيز Ca^{2+} الخارجي. ثالثاً: هناك دلالة على أن مستوى إنزيم Ca - ATP ase المشابه منخفض للغاية فى إحدى سلالات الفئران.

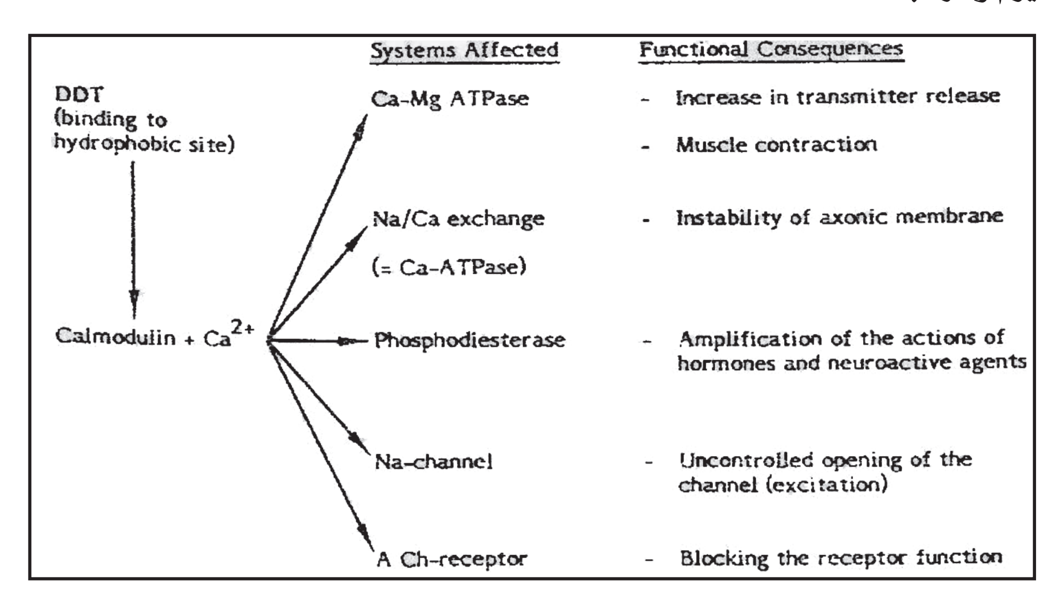
يرتبط تأثير عدم ثبات الغشاء العصبي السابق بإنخفاض الحد الحرج لتنبيه الغشاء العصبي ولا يرتبط مباشرة بميكانيكية التغيرات فى توصيل أيونات الصوديوم Na^{+} والبوتاسيوم K^{+} والتى تتأثر بالددت.

وجد كل من Rashatwar، Matsumura عام (١٩٨٤) أن الددت وبعض البيروثريدات تثبط مركب Calmodulin وهو منبه لنشاط إنزيم Phosphodiesterase. وعند عدم تأثر هذا الإنزيم بهذه المواد الكيميائية مباشرة فإنه يمكن تصور أن هذه النظرية تمثل عدم نشاط لمركب Calmodulin والذى يساعد فى حمل الكالسيوم. ومن المعروف أن مركب Calmodulin له العديد من الوظائف الهامة حيث يعمل كوسيط لنقل أيونات Ca^{2+} إلى المستقبلات والقنوات الأيونية والإنزيمات. يتمتع الجهاز العصبى بشكل خاص بمستوى عالي من مركب Calmodulin مما يوضح أهميته كوسط للكالسيوم. قد يختلف تركيز مركب Calmodulin فى الجهاز العصبي كثيراً تبعاً لمصادرة ولكن فى المتوسط يبدو أنه فى مدى حوالي ميكرومولر. فى هذه الحالة فإن تركيز الددت الكافي لإحداث٥٠٪ تثبيط قد يكون فى حدود ١ جزء فى المليون وهذا المستوى تم تحديده فى مخ الحيوانات التى تعرضت للتسمم بالددت.

وجد مركب Calmodulin فى معظم الكائنات الحية كما أنه يلعب دوراً حيوياً فى العديد من الوظائف البيوكيميائية والفسيولوچية مما يوضح مدى إرتباط فعل الددت بهذا المركب. ومن الثابت

أن هذه النظرية تفسر التأثيرات غير المرتبطة لكل من الددت والبيروثريدات على الحيوانات كما هو واضح فى شكل (٣-٧).

وتلخيصاً لما سبق هناك نوعان من التأثيرات للددت تؤدى مباشرة إلى إحداث إثارة عصبية على مستوى المحور العصبي. يتضمن النوع الأول التداخل مع ميكانيكية تثبيط الصوديوم والذي يجعل من الصعوبة السيطرة على قنوات الصوديوم. النوع الثاني يتضمن التأثير على الجزء الفعال من ATP والذى يحكم تبادل الصوديوم والكالسيوم في مناطق الإشتباك العصبي. قد يحدث الددت تنبيه في إطلاق الأستيل كولين ومن المحتمل أن ينبه بعض المركبات الناقلة الأخرى. أحد هذه التأثيرات هو تثبيط الددت لإنزيم Ca– Mg ATP ase. أيضاً هناك دلالات أولية على أن كل هذه النظريات يمكن تفسيرها على أساس أن الخصائص التثبيطية للددت والبيروثريدات يمكن أن ترجع إلى نقل الكالسيوم ومركب Calmodulin



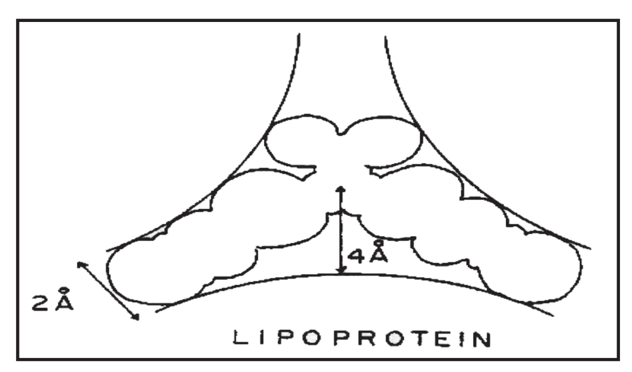
شكل (٣-٧) شكل تخطيطى يوضح تأثيرات تثبيط وظائف Calmodulin بواسطة الددت

٣.١ نظريات العلاقة بين التركيب والسمية Theories of Structure – Toxicity Relationships

أدى عدم اليقين فى أن الددت يتفاعل معنوياً مع نظام إنزيمي محدد إلى إقتراح أن التداخل الطبيعي للددت مع نفاذية الغشاء يعتبر عامل هام فى تسمم الددت. إفترض Mullins عام (١٩٥٤) نظرية تفيد أن نشاط الددت إنما يرجع إلى الشكل الطبيعى (الفيزيائى) حيث أنه يتطابق مع المسافات بين الجزيئات وشكل الليبوبروتين الإسطوانى (شكل٣-٨). تدخل المادة الغربية لتشغل المسافة بين غشاء المحور العصبي وقد تعيق مؤقتاً قدرته على نفاذية الأيونات وعليه يكون لها تأثير مخدر Narcotic. قد يحدث الضرر الدائم إذا ثبتت هذه المادة بشكل ما بحيث أن جزء منها يكون مثبت تماماً بجزيئات الليبوبروتين المحيطة كما أن التوجيه والتثبيت للمادة يعطى بعض التشويه أو

التحريف للمسافات الداخلية. سوف يكون التأثير الناتج عبارة عن نقص أيونى أو قفل (وفقاً لنوع التحريف أو التشويه) والذي يؤدى إلى إحداث خلل فى النظام العصبى.

يتضح توجيه جزىء الددت فى المسافة أو المساحة الداخلية فى شكل (٣-٨). وعليه يدخل DDT إلى المساحة الداخلية لمجموعة Trichloro carbon والتى تحمل قوى جاذبة لذرات الهالوجين إلى الوضع المناسب التى تكون فيه ذات قدرة تأثيريه. تنتشر مجموعة di (p-chlorophenyl) Carbon بشكل كافي بحيث تكون مثلث تمثل فيه مجاميع P- chlorophenyl قدمين ثابتين. وحتى يمكن عمل هذا الترتيب فإن حلقات البنزين يكون لها القدرة على الدوران. وعليه فإن مركب مثل DDE والذي يحمل رابطة زوجية لا يمكن أن يتطابق في المسافات الداخلية (الروابط الزوجية تمنع الدوران).



شكل (٣-٨) التطابق الداخلى لجزيء الددت . توضح كل دائرة كبيرة جزيء الليبوبروتين

مفهوم التطابق Fitting فى فرضية Mullins عام (١٩٧٧)هى تفسير مثير للإهتمام لطريقة فعل الددت وعليه فإنه من الصعوبة إفتراض أن الليبوبروتينات الكبيرة (٨٠ انجستروم) ومسافاتها الداخلية توجد فى غشاء ١٠٠انجستروم. وقد قام Holan عام (١٩٦٩) باستخدام هذا الإفتراض فى شرح العلاقات بين التركيب والنشاط فى مشابهات الددت من مجموعة السيكلوبروبان بإفتراض تطابق جزيئات الددت فى قنوات الصوديوم والبوتاسيوم.

من الدراسات على بعض الإستبدالات الحلقية للددت أوضح Riemschneider، Otto عام (١٩٥٤) أن الدوران الحر لمجموعتي الفنيل ومجموعة التراى كلوروكربون هي أهم عامل في تحديد سمية الددت. فى حالة جزيء ٢,٢,٢ trichloroethane -diphenyl - ١,١ (حلقة غير إستبدالية) فإن الدوران الحر للحلقتين ومجموعة trichloromethyl محكومة فقط بإعادة النبض الخفيف لـ O- hydrogens في مجاميع الفنيل وإستبدال الوضع P-P لذرات الكلور لا يغير من الصورة. ولو أنه إذا تم إشغال الوضع أورثو بذرة كلورين فإن دوران مجموعة الفنيل يصبح مستحيلاً. في الواقع فإن الوضع أورثو- بارا للددت له سمية ضعيفة نسبياً.الترتيب العام للنشاط كمبيدات حشرية للمشابهات في مختلف الإستبدالات الحلقية هو بارا- بارا ثم ميتا- بارا ثم أورثو- بارا ثم ميتا- أورثو ثم أورثو- أورثو ددت. وقد أشار Riemschneider، Otto أن هذا الترتيب يتوازى تماماً مع حرية الدوران . ومن الجدير بالذكر الإشارة إلى أن الدوران الحر لمجموعة الفنيل في O,P'-DDT مستحيل على الرغم من الحقيقة التي تشير إلى أن سمية هذا المركب ليست أقل كثيراً من ٢,٢,٢ trichloroethane ١,١-phenyl-١-(p-chlorophenyl)

حيث يتم فى المركب الأخير الدوران الحر. ومع ذلك هناك تأكيد يوضح أنه على الأقل في مجموعة من مشابهات الددت يعتبر الدوران الحر لمجموعة الفنيل وكذا مجموعة trichlormethyl ٢،٢،٢ عامل هام في تحديد السمية. لا تظهر مشابهات إستبدال ethylene (DDE مشابه I) أي نشاط كمبيد وعليه يمكن إستعادة السمية بالسماح بالدوران بين I- Carbon، Carbon – ٢ (مشابه II)

$$R\!-\!C_6H_4\!-\!\underset{\underset{CCl_2}{\parallel}}{C}\!-\!C_6H_4\!-\!R' \qquad R\!-\!C_6H_4\!-\!\overset{H}{\underset{\underset{\underset{CCl_2}{\parallel}}{CCl}}{C}}\!-\!C_6H_4\!-\!R'$$

(I) DDE ANALOGUES (II)

ولو أنه من الوهلة الأولى يبدو أن كل من نظرية الدوران Rotation theory ونظرية Trihedral configuration تعارض كل منهما الأخرى إلا أن بعض التوافق بينهما قد يكون ممكناً. إذا إفترض أن الجزئ يجب أن يكون له Trihedral form (شكل ثلاثي الهيدرا) حتى يكون نشطاً فإن المركبات التي لا تحوى مثل هذا الشكل الجامد سوف يكون لها القدرة على الدوران الحر.

٢- اللندين (جاما سادس كلورورالبنزين) Gamma – BHC (Lindane)

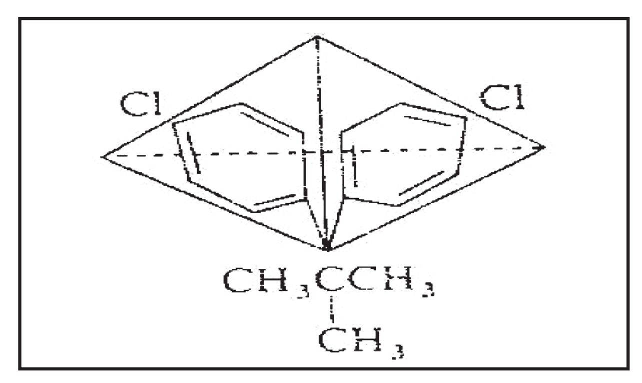
الجزء الرئيسي السام في مركب سادس كلورورالبنزين هو المشابه جاما وهو ما يعرف بمركب اللندين. نظراً لتخصصه السام مقارنة بغيره من المشابهات فإن مشكلة ميكانيكية الفعل لمركب اللندين جذبت إنتباه كثير من الباحثين وقد أدت إلى العديد من الدراسات الهامة التي تختص بالعلاقات بين التركيب والسمية.

وبشكل عام فإن مركب اللندين هو أكثر سمية حادة على الجهاز العصبي مقارنة بالددت. أعراض التسمم باللندين في الصرصور الأمريكي عبارة عن Tremors، Ataxia، Convulsions، Falling، Prostration. وقد تم وصف مجموعة من مظاهر التسمم بـBHC فى الجراد الصحراوي وهى Prodromal phase (حركات رفع البطن المتكررة) وTypical phase (حركات تلسكوبية للبطن) وChorerataxic phase (الإثارة الفائقة– حركات الطيران– الرقص غير المتناسق) وClonic phase (الإستلقاء على الظهر– والرعشات ...الخ) ثم مظهر الشلل Paralysis phase. الإتجاه نحو زيادة معدل التنفس في الحشرات يبدو أكثر وضوحاً في اللندين مقارنة بالددت. وقد وجد أن حقن١ ميكروجرام/صرصور باللندين يؤدى إلى إستهلاك الأكسچين بمستوى أعلى من حقن الددت بجرعة١٠٠ميكروجرام/صرصور في الصرصور الألماني. وقد لاحظ Busvine عام (١٩٥٤) أن الذباب المنزلي المسمم باللندين يظهر حركات مروحية عن طريق الأجنحة وهذا العرض لا يظهر مع التسمم بالددت. العلاقة السلبية بين الحرارة ودرجة التسمم لا تظهر واضحة بنفس الدرجة فى الددت.

يبدو أن اللندين يعمل كمنبه Stimulant للجهاز العصبي المركزي في الثدييات ولو أن المشابه بيتا وألفا يعملان كمثبطات. عند معاملة أرجل الصرصور الأمريكي باللندين يحدث زيادة في النشاط

العصبي للعصب الفخذي بعد ساعة واحدة من المعاملة كما يحدث تكرار ثنائي أو رباعي لهذا الشكل من النشاط. ويختلف ذلك عن تكرار الشحنات (القطار) الذي يحدث نتيجة التسمم بالددت. ويبدو أن فعل اللندين أكثر مركزية من الددت ويبدو أنه مثل الددت يحتاج إلى قوس إنعكاسى سليم ليظهر أعراض التسمم الكامل.

من الجدير بالذكر أن مجاميع الفينيل فى المركبات التابعة للددت ترتب أوضاعها بنفسها وعليه تحتل كل حلقة جانبين فى الشكل الثلاثي **Trihedral form**. يتضح هذا الإتجاه فى المركب الذى يحوى ذرة كربون إستبدلت بذرات كبيرة أو سلاسل جانبية وعليه فإنها تخفى دوران المجاميع الحلقية. مثل هذه الظروف توجد في **١,١ – (P- chlorophenol) – diphenyl – ٢,٢ – dimethyl propane** bis مثل إستبدال CCL٣ بـ C(C H٣)٣.



هذه النظرية توضح سمية عدد من المركبات المشابهة للددت والتي تحوى bulkyl ٢- carbon مثل ٢- nitro – ١,١ – bis (p- chlorophenyl) – propane. ويبدو أن مشاكل هذه النظرية فى أن إحلال ذرات الكلورين بإستبدالاتها الأخرى المساوية أو الأكبر في الحجم لا تكون دائماً مرتبطة بزيادة السمية للمركب الناتج. على سبيل المثال إحلال ذرات الكلورين (حجم الذرة ١،٨ انجستروم) بمجاميع الهيدروكسيل (١،٧ انجستروم) تؤدى إلى إنخفاض النشاط السمي. إحلال مشابه مع مجاميع الميثيل (٢ انجستروم) (مثل إحلال CCL Me ٢ بدلاً من CCL٣) يمنع الفعل السمي ضد حشرة ***Calendra granaria*** على الرغم من الحقيقة التي تشير إلى أن هذا المركب يحقق متطلبات Trihedralization. ومن المثير للدهشة ملاحظة أن مركب مثل ١,١– bis (p- chlorophenyl) – ٢- nitro propane له تأثير إبادى حشري عالي بينما مركب ١,١ – bis(p- chloro phenyl) – ٢,٢- dichloro – ٢- nitroethane ليس له أي تأثير.

$$CH(NO_2)-CH_3 \quad \text{for} \quad C-Cl_3$$

DDT (TOXIC)	TOXIC	NONTOXIC
$-C(Cl)(Cl)(Cl)$	$-C(H)(Me)(NO_2)$	$-C(Cl)(Cl)(NO_2)$

قد يندرج اللندين تحت قسم السموم العصبية Nevrotoxicants مثل الددت ولو أن طريقة فعله تختلف عن الددت. ومن الأهمية هنا مقارنة الملاحظة التى تشير إلى أن الحشرات المقاومة لـ BHC في الغالب لا تكون مقاومة للددت. وعموماً فإن هناك كثير من أوجه الشبه بين التسمم باللندين والتسمم بالددت. على سبيل المثال أكتشف أن اللندين يسبب تراكم للأستيل كولين في الحبل العصبي البطنى للصرصور الأمريكي مثل ما يحدثه الددت. وقد يكون ذلك حقيقياً فى الجهاز العصبي للثدييات وعليه فإن التسمم باللندين يمكن تضاده بإستخدام الأتروبين فى الثدييات(مثل التسمم بالددت). لوحظ أن اللندين ينبه نشاط مراكز الإشتباك العصبي في الحبل العصبي البطنى للصرصور الأمريكي. وقد يرجع هذا الفعل إلى تنبيه إنطلاق الناقل في نهايات ما قبل مراكز الإشتباك العصبي Presynaptic terminal.

أشار Matsumura، Ghiasuddin عام (١٩٨٣) أن فعل الإثارة العصبية لمركب اللندين يرجع إلى قدرته على محاكاة الـ Picrotoxinin (مادة مثيرة) ويضاد فعل حمض الجاما أمينوبيوتريك G-aminobutyric acid (GABA). لوحظ أن اللندين يوقف GABA الذى يحث على إمتصاص أيون الكلوريد CL في عضلات الصرصور الأمريكي كما ينافس إرتباط [٣H] Alpha - dihydropicrotoxinin في مستقبلات Brain synaptosomes. وقد عرف أن GABA يوقف إثارة كل من نهايات ما قبل وما بعد مراكز الإشتباك العصبي وعليه فإن تضاد نشاط فعل GABA ينتج من إثارة الوظائف العصبية التي ترتبط بأداء مراكز الإشتباك العصبى.

١.٢ النظريات التى تحكم العلاقة بين التركيب والسمية

Theories of Structure – Toxicity Relationships

من أهم الإعتبارات التى تثير الإهتمام في كيمياء BHC هي الإختلافات الكبيرة في النشاط الحيوي المرتبطة تماماً بمشابهات المركب. وهذا يوضح بقوة أهمية الترتيب الجامد للجزيء في إحداث نشاط سام قوى ضد الحشرات. وقد قدر Mullins عام (١٩٥٥) قطر الجزيء في فراغ الحلقة وأكتشف أن المشابه جاما يبلغ قيمته أقل من ٨،٥ انجستروم للأقطار الثلاثة (جدول٣-٢). وتبعاً لما أشار إليه Mullins أنه حينما يدخل اللندين الفراغ الداخلي للغشاء يؤدى إلى حدوث إتزان بقوى الجذب لذرات الكلورين ضد مكونات الغشاء، وعليه يصبح الغشاء في حالة إثارة نتيجة إضطراب وتدمير جزيئات الليبوبروتين.

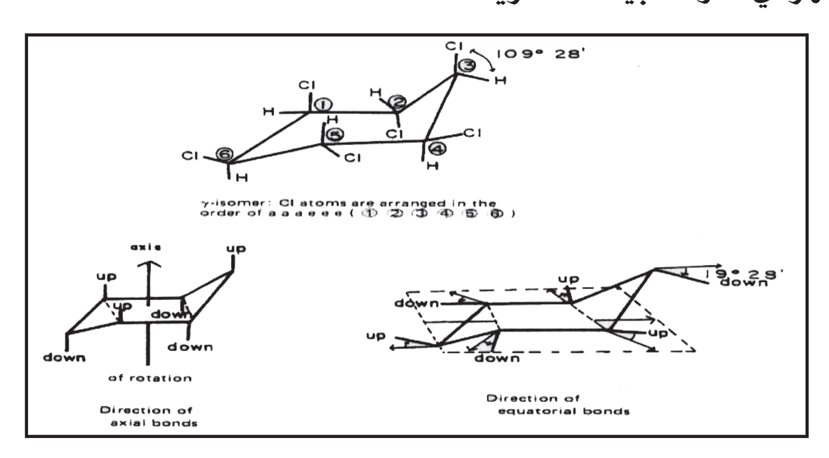
جدول (٣-٢) الإرتباط الجزيئي والتأثيرات الفسيولوجية لمشابهات BHC

Isomer	Melting point (°C)	Configuration[a]	Molecular Diameters In plane Of ring[b]			Molecular thickness	Physiological effect
β	297	***eeeee***	9.5	9.5	9.5	5.4	Inter or weak depressant
δ	130	***peeeee***	8.5	9.5	9.5	6.3	Strong depressant
α	157	***ppeeeee***	8.5	8.5	9.5	7.2	Weak excitant

γ	112	***pppeee***	8.5	8.5	8.5	7.2	Strong excitant
ε	219	***peepee***	7.5	9.5	9.5	7.2	Not insecticidal
η	90	***peppee***	7.5	9.5	8.5	7.2	Not insecticidal
θ	124?	***pepeee***	8.5	9.5	8.5	6.3	Unknown

لوحظ تشابه أو تتطابق مركب اللندين مع مركبB-vitamin meso- inositol. كما أتضح أن مركب اللندين ينتج جزئياً تثبيط عكسي لنمو الخميرة التي تحتاجإلى Meso –inositol للنمو. وعلى العكس فشل كل من Dresden، Krijgsman عام (١٩٤٨) في الحصول على أي تأثيرات مضادة للتسمم بمركب meso –inositol عند التسمم باللندين. وقد لاحظ أن المشابه جاما هو المشابه الوحيد السام (جدول٣-٢) حيث لا يزيد أقطاره في الفراغ عن٥،٨ انجستروم). هناك فرضية أخرى تعتمد على العلاقات بين سمية اللندين وتركيبه مع تركيب المشابهات الأخرى (Soloway عام١٩٦٥) حيث أن وجود مركزين للإلكترونات السالبة عبر فراغ التماثل تعتبر عاملاً هاماً بالإضافة إلى الشكل العام للجزيء في تحديد القدرة السمية على الحشرات في جميع مركبات السيكلودايين واللندين شكل (٣-٩). وحيث أن جميع ذرات الكلورين محبة للإلكترون Electrophilic فإن مركز ذرات الكربون الثلاثة الإستوائية والثلاثة محاور الكلورينية العكسية سوف تصبح سالبة الإلكترون Electronegative.

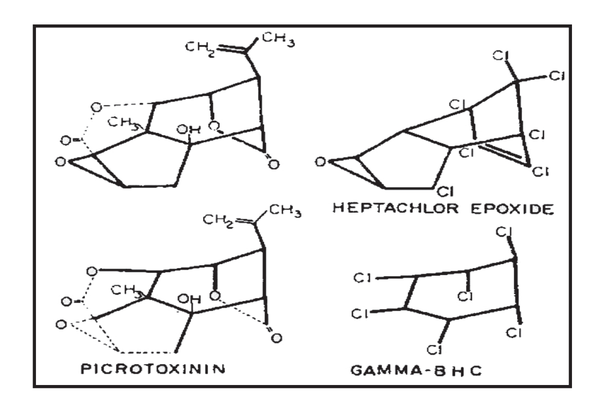
يوضح النموذج الذي تم دراسته بواسطة Nakajima عام (١٩٨٣) أن النشاط السام على الحشرات والقدرة التثبيطية لإنزيم $(Na^{+} + k^{+})$ –ATP ase مع مركب اللندين يرتبطان بالطبيعة المحبة للدهون Lipophilic nature (سلوك الإتزان ما بين الاوكتانول- الماء). ولو أن مثل هذا الإرتباط يوضح أهمية الخصائص الفسيوكيميائية لمركب اللندين والمركبات القريبة حيث أن هناك العديد من المركبات الكيميائية (مثل PCB_S) لها نفس قدرة اللندين أو أعلى منه من حيث الطبيعة المحبة للدهون ولا تظهر أي قدرة كمبيدات حشرية.



شكل (٣-٩) أشكال التركيب الجزيئى للندين وتوجيه الروابط به

وقد أشار Matsumura، Ghiasuddin عام (١٩٨٣) أن قدرة اللندين على تنبيه النشاط العصبي يرجع إلى تماثله مع Picrotoxinin والذى يعتبر مثير طبيعي داخل الحشرات. ويظهر تراكيب الـ Picrotoxinin

واللندين فى شكل (٣-١٠). الجزء من جزيء Picrotoxinin الذى يحمل التركيب المشابه للندين يظهر فى شكل خط غامق. ويلاحظ أن كل من مجاميع الاكتون والإيبوكسى لها خصائص الكترونية. الروابط المتصلة بهذه المجاميع الوظيفية قد يحل محلها مجاميع الكترونية أو ذرات أخرى مثل الكلورين. ودعماً لهذه النظرية وجد Miller وآخرون عام (١٩٧٩) أن عدداً من المشابهات الإستبدالية لـ propenyl -٢ cyclohexan- ٣,٦ – lactone لها نفس الفعل الإبادى ضد الحشرات.

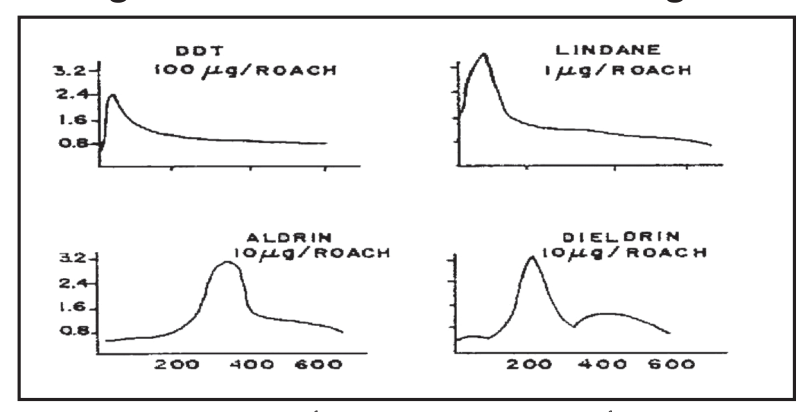


شكل (٣-١٠) مقارنة تركيب Picrotoxinin ، heptachlor epoxide ، **الجاما** BHC **. الأجزاء من جزىء** Picrotoxinin **التى تحمل تشابهاً كمبيدات آفات موضحة بخط غامق (عن** Matsumura ، Ghiasuddin **عام ١٩٨٣).**

٣- مركبات السيكلودايين Cyclodiene Insecticides

يندرج تحت مجموعة مركبات السيكلودايين كل من الكلوردان والهبتاكلور والألدرين والدايلدرين والازودرين والاندرين والاندوسلفان. وتتميز بوجود قنطرة Chlorinated endomethylene وهو تركيب يميز هذه المجموعة عن غيرها من المبيدات الحشرية التابعة للمبيدات الكلورينية العضوية. أعراض التسمم لهذه المجموعة من المركبات تتميز بإرتباطها الموجب بدرجة الحرارة Positive temperature correlation (يزداد مستوى السمية مع الحرارة الخارجية المرتفعة) وعليه فهي تختلف عن الددت وسادس كلورور البنزين. في الصرصور الأمريكي يعمل الكلوردان أولاً كخامد Depressant وفى المراحل الأخيرة للتسمم Intoxication تستجيب الحشرة غالباً للمنبه الخارجي بإظهار إرتجافات قوية. من الناحية الإلكتروفسيولوچية تظهر مركبات السيكلودايين حالة الإثارة على العصب الوركى للصرصور الأمريكي. كما لوحظ تيار من تفريغ أو تكرار الشحنات على الحبل العصبي للصرصور المعامل بالألدرين والديلدرين. الملاحظة الهامة هي أن هناك دائماً فترات خمول Latent periods أو ما يطلق عليها زمن التباطؤ Time Lags بين المعاملة وظهور الأعراض حيث بلغت فترة الخمول ساعتين فى حالة الديلدرين وأربع ساعات فى حالة الالدرين وقد أظهرت مركبات الهبتاكلور والبيتاكلوردان نفس النتائج حيث بلغت فترات الخمول ٣،٨ ساعات على الترتيب. كما تم الإشارة إليه سابقاً فقد وصف Busvine عام (١٩٥٤) الحركات المروحية للذباب المسمم بالكلوردان واللندين وهى تميز هذين المركبين عن مشابهات الددت.

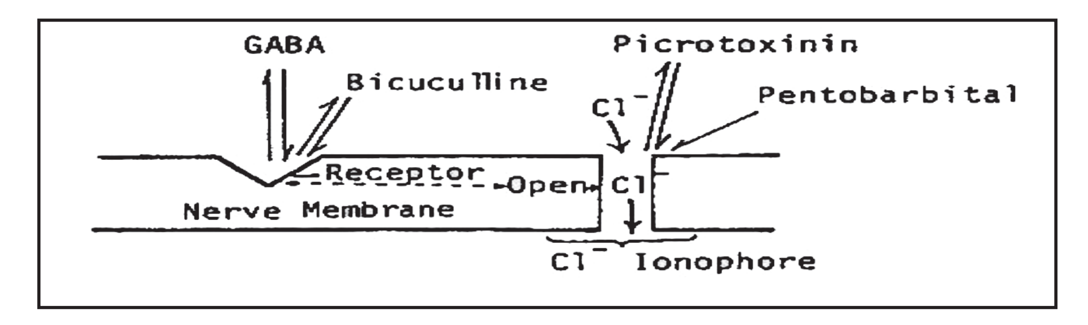
تأثير مركبات السيكلودايين على معدل التنفس أكثر وضوحاً من الددت. ويمكن القول مره ثانيه أن وجود فترة الخمول فى مركبات السيكلودايين واضحة تماماً (شكل٣-١١). وقد قام Harvey و Brown عام (١٩٥١) بحقن الصرصور الألماني بجرعة مقدارها١٠ ميكروجرام من مركبات السيكلودايين وبلغت فترة الخمول٤-٨ ساعات في كل من B-chlordane، وحوالي٥ ساعات في الدايلدرين،٢،٥ ساعة مع الالدرين. يسبب الهبتاكلور والتوكسافين زيادة تدريجية في معدل التنفس بعد١٥-٤٥ دقيقة وتصل إلى القمة بعد حوالي١-١،٥ ساعة. مع كل هذه المركبات فإن فرط النشاط Hyperactivity الناتج يرتبط جيداً مع الزيادة الفجائية فى نشاط التنفس. قام كل من Creser وBrown عام (١٩٥١) بدراسة ضربات القلب Heart beat فى الصرصور الأمريكي المعامل بالكلوردان والتوكسافين ولاحظا نبضات غير منتظمة للقلب في الأفراد حديثة الخروج وتلك التي تم نزع رأسها. توقف القلب فى مرحلة الارتخاء Diastole stage مع الكلوردان ومرحلة الانقباض Systole stage مع التوكسافين.



شكل (٣-١١) معدل إستهلاك الأكسجين فى الصرصور الألمانى المحقون بالددت واللندين والألدرين والديلدرين (Harvey و Brown عام ١٩٥١)

مع إستخدام سلالات من الذباب المنزلي المقاوم والحساس للسيكلودايين اكتشف إختلاف فترات الخمول لإثارة العصب بعد المعاملة بالديلدرين. فالأفراد المقاومة لها فترة خمول يصل طولها٢-٣ ضعف الأفراد الحساسة. وقد يوضح ذلك أن الهدف الأولى للديلدرين هو الجهاز العصب المركزي. بالنسبة لمكان التأثيرأو الفعل في الجهاز العصبي تمكن Telford، Matsumura عام (١٩٧٠) من تقدير الكمية الكلية للديلدرين ووجد أنها أقل كثيراً من الأفراد الحساسة. قام Wang، Matsumura عام (١٩٧٠) بدراسة العلاقة بين السمية العصبية- السمية مع مجموعة من المبيدات الحشرية التابعة للسيكلودايين واستخلص أن السمية الداخلية المتأخرة ترتبط جيداً مع السمية المتأخرة للجهاز العصبي. ضمن هذه المركبات أظهر الديلدرين تأخير واضح بينما مماثله ٦,٧–aldrin – trans –diol أظهر أعراض سمية عصبية عالية في فترة زمنية أقل. وفى دراسات أخرى أكثر تفصيلاً أستخلص Wang وآخرون عام (١٩٧١) أن المركب ٦,٧– aldrin–trans–diol هو الأكثر سمية على الحبل العصبي خاصة على العقد العصبية الصدرية الأخيرة للصرصور الأمريكي وذلك ضمن خمسة مشتقات مختبرة من مركب الديلدرين.

وفى النهاية فإن مبيدات السيكلودايين تعمل على زيادة إطلاق الناقلات الكيميائية في مراكز الاشتباك العصبي في الجهاز العصبي المركزي. هذه الخاصية لهذه العوامل قد ترتبط بقدرتها على زيادة التركيز بين الخلوي لأيون Ca^{2+} في المنطقة ما قبل مركز الإشتباك العصبي. وبنظره أخرى مختلفة تماماً أوضح Matsumura، Ghiasuddin عام (١٩٨٣) أن مركب الهبتاكلور إيبوكسيد يمكن أن ينافس Alpha [^{3}H] dihydrpicrtoxinin- فى الإرتباط بمستقبل Picrotoxinin. حيث أن Picrotoxinin هو الجزء النشط الرئيسي لمركب Picrotoxin وهى مادة سامة موجودة طبيعياً. وقد أتضح أن مادة Picrotoxinin تملك خصائص الإثارة العصبية وتملك القدرة على تضاد فعل GABA والتى تعتبر ماده مثبطه للنقل تعمل على إيقاف النشاط العصبي في النهايات ما بعد وما قبل مراكز الإشتباك العصبي. تحفز مادة GABA هذه الأفعال التثبيطية من خلال قدرتها على زيادة نفاذية أيون الكلوريد CL^- في الغشاء العصبي لهذه المناطق. وعليه إذا تمكنت مركبات السيكلودايين من محاكاة فعل Picrotoxinin فإنها سوف تثبط الجزء من إمتصاص أيون CL^- في منطقة مركز الإشتباك العصبي والتي يتم تنبيهها بمادة GABA. وعليه فإن نظرية محاكاة Picrotoxinin لمجموعة السيكلودايين توضح أن العديد من الحشرات المقاومة للسيكلودايين تكون فى نفس الوقت مقاومة لمركب Picrotoxinin. هذه المقاومة المشتركة لا تمتد إلى مركب Bicuculline وهو مضاد آخر لـGABA والمعروف بإرتباطه بموقع GABA بعيداً عن مستقبل Picrotoxinin مما يوضح أن المقاومة السابقة تتميز بالتخصص للكيميائيات التي تندرج تحت Picrotoxinin ولا تمتد إلى غيرها من المواد المسببة للإرتجافات (شكل٣-١٢).



شكل (٣-١٢) شكل تخطيطي للتداخل الدوائى عند مستقبل GABA مع معقد Ionophore

في هذا الشكل التخطيطي فإن مكان إرتباط GABA يمكن وصفه على أساس إختلافه عن Picrotoxinin. ويرجع ذلك بسبب المنافسة الفائقة لإختبارات الإرتباط حيث لا تتم المنافسة في نفس المكان. بينما مركب Bicuculline ينافس GABA. الحقيقة التي تشير إلى أن الحشرات المقاومة لمركبات السيكلودايين تكتسب نفس المستوى العالي من المقاومة من خلال تحوير أو تبديل مستقبل Picrotoxinin مما يوضح أن فعل مركبات السيكلودايين يتميز بالتخصص حيث يؤثر على مستقبل Picrotoxinin.

من المحتمل أن أهم إعتبار لما تم الحصول عليه فيما سبق يوضح أهمية نظام GABA فى الجهاز العصبي المركزي في الحشرات.

١.٣- نظريات العلاقات بين التركيب والسمية Theories of Structure – Toxicity Relationships

ولو أن Martin عام (١٩٤٦) اقترح أن العلاقة العامة قد توجد بين السمية وفقد الكلور Dehydrochlorination في المبيدات الهيدروكربونية الكلورونية إلا أن ذلك الإرتباط لا يبدو واضحاً. لاحظ Busvine أن الصورة النهائية لمركبات Hexachlorocyclopentadienes تماثل المشابه جاما في مركبات Hexachlorocyclohexane (اللندين) ويمثل الكلورين الخماسي Pentagon الجزء من الجزيء السام Toxaphore. ولسوء الحظ يوجد عدد من المركبات التي تحوى الكلورين الخماسي غير سامة. بينما هناك تركيبات أخرى قريبة تظهر سمية على الرغم من عدم إحتوائها على الكلورين الخماسى.

تبدو العلاقات بين التركيب والسمية لهذه المجموعة من المركبات غاية في التعقيد وليست هناك قاعدة محددة أكثر من التركيب العادي المشابه للمركبات السامة. يشير أحد النظريات الهامة إلى إختلاف السمية بين المشابهات ألفا وبيتا لمركب الكلوردان حيث أن المشابه ألفا تصل سميته إلى ١٠/١ من سمية المشابه بيتا كلوردان. بالإضافة إلى ذلك يبدو أن مركب الهبتاكلور أكثر سمية من البيتا كلوردان كما أن سمية Nonachlor تصل إلى نصف سمية الهبتاكلور.

α-CHLORDANE β-CHLORDANE

α-CHLORDANE β-CHLORDANE

من المهم إعتبار أن مراتب أو درجات السمية ترتبط مباشرة بقدرة كل مركب لتكوين مشتق سام من الكلوردان وهو الأوكسى كلوردان. ومن السهل تكوين الأوكسى كلوردان من الألفا كلوردان (trans-). وعليه فإن سبب السمية العالية للمشابه بيتا يرجع إلى خصائصه التركيبية أو إلى عوامل التمثيل مثل التحلل السريع للألفاكلوردان خلال عملية فقد الكلور نتيجة التحلل المائي Dehydrochlorination.

وقد قام Soloway عام (١٩٦٥) بتلخيص العمل المرتبط بالعلاقة بين التركيب والسمية للعديد من المبيدات الحشرية التابعة لمجموعة السيكلودايين حيث أشار إلى أن جميع المبيدات الحشرية الكلورونية النشطة التابعة لمجموعة السيكلودايين لها عدد٢ شحنة الكترونية واضحة تتمركز عبر فراغ المركب.

تلعب العديد من المركبات الفعالة دوراً هاماً فى تأكيد هذه النتيجة. وبينما تحتوى البيتا كلوردان على الكلورين فى الوضع١،٢ للـ Cis نجد أن الألفاكلوردان يحتوى على الكلورين فى trans.

فى البيتا كلوردان فإن تاثيرذرات الكلورين تتضاعف بينما فى المشابه ألفا ينخفض التأثير إلى حد كبير.

α-CHLORDANE (1/n TOXIC AS β) — trans

β-CHLORDANE (TOXIC) — cis

فى مثال آخر وهو الهبتاكلور إيبوكسيد نجد أن المركب الأصلى للهبتاكلور يخزن بواسطة الحيوانات. وقد قام كل من Davidow، Radomski بمقارنته مع المشابه المجسم Stereoisomer (مركب١).

HEPTACHLOR EPOXIDE (TOXIC) — cis

COMPOUND I (NONTOXIC) — trans

المشابه المجسم للهبتاكلور إيبوكسيد يفترض أنه يملك Epoxy oxygen والكلورين فى الوضع ١ من Cis إلى الهيدروجين فى الزاوية Angular hydrogens بينما المركب١ له مجموعة Epoxy oxygen فى الوضع trans. ويوجد وضع مشابه فى مركبات Hexachlorodimethanonaphthalenes خلال ثلاثة مشابهات للديلدرين. وقد لوحظ أن II (Endo epoxy isomer) لمركب الديلدرين هو الوحيد غير السام.

9a-CHLOROALDRIN (TOXIC)

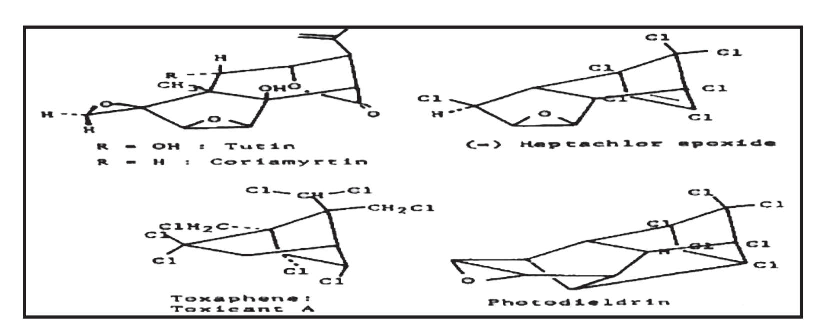
DIELDRIN (TOXIC)

COMPOUND II (NONTOXIC)

وبناء على العلاقة بين تراكيب السيكلودايين وقدرتها الإبادية ضد الحشرات وتداخلها مع الهدف البيوكيميائى وهو مستقبل Picrotoxinin من خلال Matsumura، Tanaka عام (١٩٨٤) تم إختبار عدد من الكيميائيات ووجد أن قدرتها التنافسية على الإرتباط بمستقبل Picrotoxinin فى مخ الصرصور الأمريكي ترتبط تماماً بخصائصها كمبيدات حشرية. وكما هو متوقع فإن جميع الإيبوكسيدات تكون

أكثر نشاطاً فى هذا المجال مقارنة بالمركبات الأصلية (الالدرين والديلدرين والازودرين والاندرين). المركبات المحدثة للتسمم العصبي والتى لا تندرج تحت السيكلودايين مثل DDT والبيروثريدات لا تكون نشطة. ومن المثير للإهتمام ملاحظة أن مركب الميركس Mirex غير نشط على مستقبل Picrotoxinin. كانت أكثر المركبات نشاطاً هي Kepone والجاما BHC وphotodieldrin والأوكسى كلوردان والتوكسافين. في شكل (٣-١٣) لوحظ التماثل بين Tutin (مستقبل يساوى فى نشاطه Picrotoxin) وثلاثة مركبات من مجموعة السيكلودايين.

وفى الأخير يمكن الإشارة إلى أن المبيدات الحشرية التى تندرج تحت مجموعة السيكلودايين تملك قدرة وفعل كسموم عصبية وهى تتداخل مع مستقبل Picrotoxinin فى الجهاز العصبى. ويشابهها فى التركيب مركب Tutin. النتيجة النهائية لهذا التداخل هو تثبيط إمتصاص CL^- بواسطة الخلايا العصبية وربما العضلات والتي تؤدى إلى إثارة غير متحكم فيها فى هذه الخلايا والتى تمد طبيعياً بمادة GABA.



شكل (٣-١٣) مقارنة تركيب Tutin، Heptachlor، Toxaphene، Photodieldrin (عن Tanaka، Matsumura عام ١٩٨٤)

خامساً : المبيدات الحشرية ذات المصادر الطبيعية النباتية

NATURALLY OCCURRING BOTANICAL INSECTICIDES

١- البيروثريدات والمنشطات Pyrethroids and Synergists

البيرثريم مبيد حشري معروف بسرعة فعله الصارع knockdown أو أكثر تحديداً بإحداثه للشلل المؤقت Temporary paralysis.هذا الفعل المتميز لا يمثل بالضرورة خاصية الموت: فالكمية الكافية لإحداث الموت دائماً ما تكون أكبر كثيراً من تلك الكافية لإحداث الشلل. ويمكن زيادة فاعلية البيروثريدات سواء إحداث الشلل أو الموت من خلال إستخدام المنشطات.Synergists يقع الهدف الأولى لمجموعة البيرثرينات على الجهاز العصبي حيث يبدو في صورة فعل سريع مع ظهور الأعراض.

من خلال تتبع أعراض التسمم بالبيرثرينات يظهر أن النمط النموذجي لتسمم الأعصاب في صورة:

١- الإثارة Exctation ٢- الإرتجافات Convolusions ٣-الشلل Paralysis ٤-الموت Death.

تتطابق تأثيرات البيرثرينات على الجهاز العصبي مع ما يحدث عند التسمم بالددت ولكنها أقل ثباتاً. لوحظ إنتظام ودورية وذاتية تكرار تفريغ الشحنات العصبية مع تسمم التحضيرات العصبية-العضلية في الحشرات والقشريات. ويبدو أن الهدف الأولى للبيرثرينات هو العقد العصبية Ganglia للجهاز العصبي المركزي ولو أن بعض تأثيرات التسمم بالبيرثرين يمكن ملاحظتها في الأرجل المعزولة. عند حقن البيرثرينات في البطن أو الثغور التنفسية تظهر أعراض متتابعة في الأرجل التي تحوى عقد عصبية قريبة من منطقة الحقن وتظهر على الأرجل حالة مستمرة من الإنقباض أو الإرتخاء لمدة نصف ساعة أو أكثر.

من الناحية الإلكتروفسيولوچية تسبب البيرثرينات حالة من تكرار تفريغ الشحنات وإغلاق عملية التوصيل. كما فى الددت فإن السالبية بعد الجهد لتنبيه واحد تزداد عند المعاملة بالاليثرين (مشابه مصنع من البيرثرين) لمحور عصبي عملاق فى الصرصور الأمريكي ولكن خلافاً للددت فإن ظهور تكرار تفريغ الشحنات لا يزداد مع المعاملات فى ظل درجات حرارة منخفضة. وبدلاً من ذلك هناك درجات حرارة حرجة عند إنخفاضها يظهر عدم تكرار لتفريغ الشحنات. سالبيه ما بعد الجهد الكبيرة Negative afterpotential لا تحدث مع إنخفاض تركيز البوتاسيوم أو ارتفاع تركيز الصوديوم داخل غلاف المحور العصبي حيث يؤكد ذلك عدم التأثير الحقيقي لتركيز أيونات البوتاسيوم المرتفع الخارجي أو التركيز المنخفض لأيونات الصوديوم خارج الغشاء. وقد اشار Narahashi عام (١٩٦٣) أن السالبية الكبيرة لما بعد الجهد تحدث نتيجة تراكم مادة غير معروفة تعمل على الإستقطاب داخل أو خارج الغشاء ويتضمن ذلك تفاعلات تمثيلية فى عملية التسمم بالاليثرين. وقد درس نفس العالم عام (١٩٧١) تأثيرات الأليثرين على النفاذية الأيونية بإستخدام تقنية Voltage – Clamp ووجد أن:-

١- توقف أعلى قمة لتوصيل الصوديوم إلى حد ما.

٢- تمتد ميكانيكية فقد نشاط الصوديوم طويلاً.

٣- توقف توصيل البوتاسيوم إلى حد ما. والنتيجة النهائية لهذا هو توقف إرتفاع منحنى فعل الجهد Action potential وزيادة وإطالة سالبية ما بعد الجهد.

تأثير الحرارة على التسمم بالاليثرين عملية معقدة. تزداد قدرة الاليثرين على تنبيه تكرار تفريغ الشحنات مع زيادة الحرارة. ولو أن إغلاق الفعل العصبي المسئول عن خصائص الشلل الناتج من البيروثريدات يتم تقويته وتعزيزه بإنخفاض الحرارة (إرتباط سلبي). يبدو أن انخفاض الحرارة يؤدى إلى خفض مستوى توصيل الصوديوم في أغشية المحور العصبي.

بالنسبة للبيروثريدات المصنعة أشار Narahashi وآخرون عام (١٩٧٧) أن هناك نوعين من المركبات: إحداهما تسبب إثارة للحبل العصبي البطنى في جراد البحر Cray Fish وترتبط بخصائصها كمبيدات حشرية (كلما زاد مستوى الإثارة العصبية كلما زاد التأثير السام كمبيدات حشرية) والمجموعة الثانية لا تظهر إثارة صريحة وتندرج أيضاً تحت المبيدات الحشرية.

قارن Gammon عام (١٩٨٠) فعل البيرثرين والسيبرمثرين على سلالة دودة ورق القطن المقاومة للبيروثريدات ووجد أن الأول يعمل على الإثارة الواضحة للحبل العصبي عند تركيز $١٠^{-٧}$ مول بينما

الثاني ليس له تأثير عند تركيزى $١٠^{-٦}$، $١٠^{-٧}$ مول. وقد ظهر معنوياً توقف الإثارة بفعل البيرمثرين مع التركيز الخارجي العالي للكالسيوم كما يتم تقوية الإثارة مع التركيز المنخفض للكالسيوم. على سبيل المثال عند التركيز العادي للكالسيوم (٣مللى مول) بلغ متوسط الزمن لبداية إحداث الشحنات مع البيرمثرين١٣،٣ دقيقة. عند تركيز٣٠ مللي مول من أيونات Ca^{2+} طالت هذه الفترة إلى٢٨،٧ دقيقة وعند تركيز,٣ مللي مول Ca^{2+} قصرت هذه الفترة إلى٨،٧ دقيقة مما يوضح أن التسمم بالبيرمثرين مشابه لما يحدث بواسطة الددت. بالإضافة إلى ذلك يسبب البيرمثرين فعل أسرع في القفل عند درجة الحرارة المنخفضة بينما لا يحدث ذلك مع فعل القفل في حالة السيبرمثرين.

من الثابت أن السبب الرئيسي للإثارة العصبية ثم الموت الناتج من النوع الأول للبيروثريدات يرتبط سلبياً بدرجة الحرارة مثل الددت. وعليه فإن التأثيرات التي ترتبط إيجابياً بالحرارة أو التي لا تعتمد على الحرارة يمكن تنحيتها من قائمة الأفعال الأولية المتوقعة Suspected primary actions.

وتبعاً لما أشار إليه Gammon عام (١٩٧٨) فإن تكرار الإطلاق Repetitive firing في الجهاز العصبي المركزي يرتبط إيجابياً بدرجة الحرارة بينما ما يحدث في الأعصاب الحسية والحركية (الجهاز العصبي الطرفي) يرتبط سلباً بدرجة الحرارة. مما يوضح أن الإرتباط السلبي بدرجة الحرارة يختص بالصدمة الصارعة Knockdown (بداية الشلل).

وتبعاً لما أشار إليه Gammon عام (١٩٧٨) فإن تكرار الإطلاق Repetitive firing في الجهاز العصبي المركزي يرتبط إيجابياً بدرجة الحرارة بينما ما يحدث فى الأعصاب الحسية والحركية (الجهاز العصبي الطرفي) يرتبط سلباً بدرجة الحرارة. مما يوضح أن الإرتباط السلبي بدرجة الحرارة يختص بالصدمة الصارعة Knockdown (بداية الشلل).

لم تلاحظ خصائص الصدمة الصارعة عند التسمم بالددت حيث أن هذه الخصائص قد تكون غائبة أو مختفية فى هذا المركب. وقد يكون ذلك أحد نواحي إختلاف الددت عن الاليثرين أو البيرثرين. وعليه يمكن الإشارة إلى أن طريقة الفعل الرئيسية للنوع الأول من البيروثريدات يرتبط بخصائص هذه المواد الكيميائية التي تسبب إثارة تشمل تكرار الإطلاق في المحاور العصبية للجهاز العصبي الطرفي.

معظم ميكانيكية الفعل للنوع الأول من البيروثريدات تتطابق تماماً مع الددت كما سبق الإشارة. يدعم ذلك المقاومة المشتركة للددت مع النوع الأول من البيروثريدات وكذا تطابق نظام الفعل فى الجهاز العصبي الطرفي. ومن الجدير بالذكر أن مظهر فعل المركبات التى تندرج تحت المجموعة الثانية يتضمن إيقاف قدرة المحاور العصبية على الإطلاق المتتابع حيث يظهر البيرمثرين أنماط غريبة من تكرار تفريغ الشحنات فى الجهاز العصبي للحشرات التي تعرضت للسم.

بناء على الأساس الجزيئي لميكانيكية فعل البيروثريدات أتفق معظم العلماء على أن النوع الأول من البيروثريدات يعمل بشكل كبير من خلال ميكانيكية مشابهه للددت. السبب الرئيسي لهذا الإستنتاج هو ظهور المقاومة المشتركة في السلالات المقاومة للددت مع النوع الأول من البيروثريدات وتشمل الأسباب الأخرى ما يلي:-

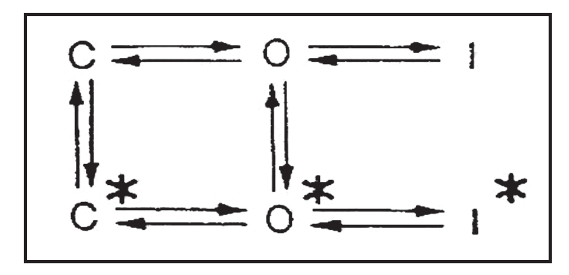
١- الإرتباط السالب مع الحرارة بالنسبة للفعل القاتل

٢- حساسية الأعصاب الحسية فى الحشرات

٣- ظهور تكرار تفريغ الشحنات

٤- التأثير على عملية فتح قنوات الصوديوم.

وعليه فإن معظم الجهود البحثية على ميكانيكية الفعل للبيروثريدات المخلقة الحديثة تتركز حول النوع الثاني من البيروثريدات. وقد أشار Narahashi عام (١٩٨٣) أن النوع الثاني من البيروثريدات يؤثر على عمليات قناة الصوديوم بشكل مختلف عن النوع الأول. حيث قام Lund، Narahashi عام (١٩٨٢،١٩٨٣) بإختبار عدد من البيروثريدات ومشابهات الددت لدراسة تأثيراتها على عملية قناة الصوديوم فى المحاور العصبية العملاقة الوسطية لجراد البحر Cray Fish ولاحظا أنه فى وجود النوع الثاني من البيروثريدات فإن قناة الصوديوم تظل مفتوحة لفترة أطول عن الحالات المعاملة بالددت أو بالنوع الأول من البيروثريدات (Tetramethrin). وفى حالة الأعصاب المزودة بتيار كهربي Voltage – lamped nerves فإن إنتهاء معاملة الإستقطاب دائماً ما تكون متبوعة بتيار على شكل الذيل أو الذنب Tail current والذي يوضح حدوث تغيرات داخلية في أغشية المحاور العصبية ثم إعادة إستقطاب ذاتي مكونة فترة الراحة أو الخمول Resting stage حينما تغلق القناة في آخر الأمر (شكل٣-١٤). تفيد نظرية التيار على شكل ذنب كدلالة لمعرفة حالة قنوات الصوديوم المعرضة للعديد من العوامل الكيميائية. في حالة Tetramethrin الذي يعطى ثابت زمن وسطى للشفاء من حالة التيار الذنبى إلى الحالة الأصلية أستنتج Lund ، Narahashi عام (١٩٨١) أن المبيد الحشري يرتبط بكل من (O) الحالة المفتوحة والحالة الخاملة (I) (شكل٣-١٤). هذا الفعل الإرتباطى يغير من نمط القناة حيث تأخذ شكل قناة مفتوحة متحوره (O*) أو قناة خاملة (I*). وبعد إنتهاء المعاملة بالتيار الكهربي تعود القناة إلى الحالة العادية المغلقة (C) من خلال شكل (O*) أو شكل القناة المغلقة أو الخاملة المحورة (C*).



شكل (٣-١٤) نموذج كينتيكى لفعل التترامترين على قناة الصوديوم

- الحالة العادية للقناة المغلقة (C) تفتح على الغشاء الموجود فى حالة عدم إستقطاب لإنتاج O والذى يصبح خامل ويتحول إلى (I) خلال حالة عدم الإستقطاب الطويلة
- يرتبط التترامثيرين بكل من القنوات المغلقة والمفتوحة محدثاً قناة محورة مقفولة (C×) وقناة محوره مفتوحة (O×) على الترتيب

- تصبح الأخيرة خاملة ببطء شديد خلال حالة عدم الإستقطاب الطويلة نتيجة (I×) . يلاحظ إنخفاض تيار الصوديوم خلال مرحلة عدم الإستقطاب فى وجود التترامیثرين ووجود التيار الذنبى البطىء نتيجة مرحلة إعادة الإستقطاب وهى مقياس للحالة (O×)

وجد Nicholson وآخرون عام (١٩٨٣) أن الددت والبيرمثرين والدلتاميثرين تعمل على تقوية إطلاق GABA من الـ Synaptosome المعزوله من قشرة خنزير غينيا. وكان مبيد الدلتاميثرين أكثر نشاطاً من الددت أو البيرمثرين. فىهذه الحالة فإن Tetrodotoxin عند تركيزه ٠،٤×١٠⁻٦ مول يعمل على إزالة معظم الناقل الكيميائي الزائد المنطلق بواسطة الددت والدلتاميثرين مما يوضح أن فعل الددت والبيروثريد متشابه نظراً لتأثيراتها على قناة الصوديوم.

بالنظر إلى الأفعال البيوكيميائية للبيروثريدات وجد Matsumura، Clark عام (١٩٨٢) أن البيروثريدات مثبطات جيدة لإنزيمات Ca –Mg،Ca–ATP ases في تحضير axolemma للحبار. وعموماً فإن النوع الأول من البيروثريدات أكثر كفاءة في تثبيط إنزيم Ca –ATP ase عن النوع الثاني بينما إنزيم Ca – Mg ATP ase أكثر حساسية للنوع الثاني مقارنة بالنوع الأول من البيروثريدات. الدراسات التى أجريت على إنزيم Ca–ATP ase توضح أن ATP الذي يعتمد على نظام الفسفرة Phosphorylation وفقد الفسفرة Dephosphorylation يرتبط بالتغير في نسبة Na/Ca بينما إنزيم Ca- Mg ATPase مسئول عن مضخة وحجز الكالسيوم للحفاظ على تركيز الكالسيوم بين الخلوي والتبادل عبر الأغشية الخلوية.

كما تشير نتائج الأبحاث إلى أنه من المحتمل أن يكون الهدف البيوكيميائى هو مستقبل Picrotoxinin (PTX) وهو يرتبط تماماً بفعل القتل فى النوع الثاني من البيروثريدات فى مخ الفأر.

ومن الجدير بالذكر أن الهدف البيوكيميائى فى الحشرات لا يتشابه مع مستقبل PTX.

٢- النيكوتينويدز Nicotinoids

مركب النيكوتين هو مستخلص لنبات الدخان وقد إستخدم كمبيد حشري منذ منتصف القرن الثامن عشر وما زال يعتبر مبيد حشري ملامس ممتاز. ويتبع أعراض التسمم النيكوتين المراحل التالية:

١- الإثارة ٢- الإرتجافات ٣- الشلل ٤- الموت

ويعمل النيكوتين على تنبيه معدل ضربات القلب عند التركيزات المنخفضة كما يؤدى إلى انخفاض ضربات القلب مع التركيزات العالية. وقد تم دراسة أعراض تسمم نحل العسل بالنيكوتين كما يلي:

١- فترة عدم النشاط
٢- تتابع الشلل الذي يبدأ من الأرجل الخلفية ثم الأجنحة والأرجل الأخرى
٣- إنقلاب جسم الحشرة من السطح الظهري إلى السطح البطنى
٤- شلل كامل

يبدو تتابع أعراض التسمم بالنيكوتين فى العديد من الحشرات الأخرى ولو أنه في بعض الحالات تحدث حاله غير طبيعية من الإثارة قد تزيد عن الشلل. أوضح مظهر في أعراض التسمم بالنيكوتين فى الحشرات هو فعله التثبيطي الإختيارى على العقد العصبية ومراكز الإشتباك العصبي. معامله العقدة العصبية المعزولة من قوس إنعكاسى بسيط في الصرصور الأمريكي بالنيكوتين تنتج إرتعاشات عنيفة Violent tremors في الأرجل والتي تختفي عند فقد إتصال الأرجل بالعقد العصبية حيث لا يظهر النيكوتين أى تأثير فى الأرجل المعزولة.

هناك الآن تفسير بيوكيميائى عن سبب وكيفية قفل النيكوتين لمراكز الإشتباك العصبي حيث وجد أن النيكوتين ليس له تأثير مثبط (خارج الجسم) على نشاط إنزيم الكولين إستريز. مركبي DFP، الايزيرين Eserihe (عوامل مضادة لإنزيم الأستيل كولين إستريز) لا يتمكنا من منافسة النيكوتين ربما بسبب الإختلافات فى التركيب في الأماكن المستهدفة الحقيقية فى مراكز الإشتباك العصبي. من المعروف في أنسجة الثدييات أن النيكوتين يعمل نفس دور الأستيل كولين فى مناطق الإتصال العصبي العضلي والعقدة العصبية وبالتالى يسبب تنبيه للعضلات الإرادية والعضلات الناعمة التى تخترق المراكز السمبثاوية والغدد. يمكن مقارنة الفعل مع ما يسببه المسكرين Muscarine والذي يعمل مثل الأستيل كولين ولكن فقط عند مناطق إتصال المحاور العصبية الباراسمبثاوية مع العضو (إتصال كولينى Cholinergic junction). ومن الواضح أن النيكوتين يمكن أن يهاجم بعض مناطق الإتصال الكولينية وجميع مناطق الإتصال العضلي فى الثدييات بنفس طريقة فعل الأستيل كولين.

درس Yamamoto وآخرون عام (١٩٦٢) العلاقة بين التركيب والسمية فى المركبات الشبيهة بالنيكوتين واستخلص ما يلي:

١- الهيكل الأساسي الذي تعزى إليه السمية هو

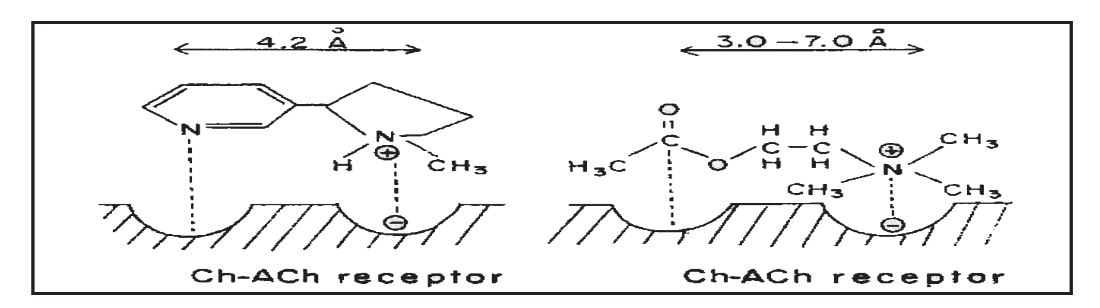
٢- قاعدية المركبات Basicity هامة جداً على سبيل المثال فإن قيم pka لجزيء الـ(pKa_1) Nonpyridinyl nitrogen moiety تكون أعلى من ٥،٨ وتفضل ٧،٤ – ٩ (جدول ٣-٥)

٣- أقل مسافة بين مجموعتى النيتروچين حوالى ٤،٢ انجستروم وتتفق هذه المسافة مع المجاميع الوظيفية لجزيء الأستيل كولين.

بناء على فرضية Yamamoto وآخرون عام (١٩٦٢) يهاجم النيكوتين مستقبلات الأستيل كولين والذي يشابه الكولين إستريزات (شكل ٣-١٥). يحدث التثبيط أساساً فى الجانب الأنيونى Anionic site نتيجة الإرتباط التنافسي لذرة النيتروچين شديدة القاعدية والتي تتأين طبيعياً عند تركيز أيون الأيدروچين الفسيولوچى. وفى نفس الوقت يساعد Pyridinyl nitrogen فعل النيتروچين عالي القاعدية من خلال التأثير على الحالة الإلكترونية للمستقبل البروتينى.

جدول (٣-٥) سمية وقاعدية مركبات النيكوتينويدز

Compound	Relative basicity [a]		Relative toxicity [b]
	Pk_{a1}	Pk_{a1}	
Nornicotine (*l*)	3.3	9.0	1-2
5’- Metylnornicotine (dl-cis,trans)	3.4	8.9	0.94- 1.00
Anabasin (d.*l*)	3.1	8.7	10
Nicotine (*l*)	3.1	7.9	1.00
Dihydronicccotyrine (d.*l*)	2.9	7.4	1.27-3
Anabaseine	2.8	6.7	0.32-0.61
5’-Methylmyosmine (d.*l*)	2.5	5.6	1.10-0.47
Myosmine	2.8	5.5	0.03-0.27
Nicotirine	2.4	4.7	0.08-0.10
2- (3- Pyridyl)-2-oxazoline	2.5	3.0	0.01



شكل (٣-١٥) التماثل أو التشابه بين الأستيل كولين وإرتباط النيكوتين بمستقبل الأستيل كولين .

ليس هناك سبب للإعتقاد بأن النيكوتين يثبط إنزيم الكولين إستريز سواء داخل أو خارج الجسم حيث أن نشاطه المشابه للأستيل كولين تم توثيقه وتسجيله. على سبيل المثال لوحظ أن تعريض الحبل العصبي المعزول للصرصور الأمريكي بجرعة مقدارها١×١٠$^{-٥}$ مول يسبب زيادة ملحوظة فى النشاط العصبي، بينما لوحظ أن النيكوتين ليس له أى تأثير مثبط على نشاط إنزيم الكولين إستريز خارج الجسم فى مخ نحل العسل. إكتشف O’Connor وآخرون عام (١٩٦٥) أن مركبي النيكوتين، Succinyl – choline يعتبرا أكثر المركبات نشاطاً كعوامل لقفل الإتصال العضلي العصبي فى الصرصور الأمريكي بينما العديد من مضادات إنزيمات الكولين إستريز تعتبر عملياً غير نشطة. وحيث أن النيكوتين ليس له تأثير على الأرجل المعزولة فإن هذه النتائج لا يمكن الإشارة إليها عند توضيح وجود مستقبلات الأستيل كولين فى مناطق الإتصال العصبية العضلية فى الحشرات.

وفى النهاية يتضح أن النيكوتين يتمتع بإختيارية عالية فى إختيار أماكن الإرتباط فى كل من الحشرات والثدييات. تسمح إختيارية النيكوتين بمهاجمة مناطق الإتصال العصبي العضلي فى الثدييات والعقدة السمبثاوية فى الحشرات دون مهاجمة أى مستقبلات معروفة من الأستيل كولين أو إنزيم الأستيل كولين إستريز والمعروف أنه مشابه فى تركيبه البروتينى مع مستقبلات الأستيل كولين. ولو أن النيكوتين قد يحاكى فعل الأستيل كولين داخل الجسم تحت ظروف مناسبة. وعليه

فإنه من المناسب الإشارة إلى أن المستقبلات الحساسة للنيكوتين لا يمكنها التمييز بين الأستيل كولين والنيكوتين. وفى الحقيقة من المعروف إن التسمم بالنيكوتين داخل الجسم يسبب إطلاق مواد نشطة لمراكز الإشتباك العصبي فى الحبل العصبي البطنى للصرصور الأمريكي. وعليه فإن سبب التسمم بالنيكوتين يبدو غاية فى التعقيد.

٣ - الروتينويدز Rotenoids

يمثل الروتينون نموذج لافت للنظر حيث يعتبر مثبط تمثيلي Metabolic inhibitor كما أنه سم عصبي Nerve poison. تختلف طريقة فعله وأعراض التسمم الناتجة بشكل واضح عن غيره من المركبات التي تم الإشارة إليها. أساساً فإن الروتينون يعمل كمثبط بطيء التأثير كما أن تأثيره المثبط يظهر أكثر من فعله التنبيهى. في بعض الحالات قد يحدث شلل لأجزاء فم الحشرات ثم تموت نتيجة الجوع. تسمم الحشرات بالروتينون دائماً ما تكون عملية بطيئة وتتضمن:-

١- عدم النشاط- عدم ثبات النظام الحركي- رفض الغذاء

٢- الصدمة الصارعة ٣- الشلل

٤- الموت البطيء وتنخفض معدلات نبضات القلب والتنفس. في الحشرات السبب النهائي للموت هو نتيجة لفشل وظائف التنفس حيث أنه من غير المألوف ملاحظة ضربات القلب بعد توقف كافة المظاهر البيولوچية للحياة.

يعتبر الروتينون سم ممتاز للأسماك خلال الخياشيم. كما أنه سم فعال ضد الثدييات: تتراوح الجرعة الفمية الحادة للثدييات من١٠-٣٠ ملليجرام/ كجم. تأثيره في إحداث الشلل أكثر وضوحاً في الفقاريات مقارنة بالحشرات.

ترجع النظرية التي تفسر سمية الروتينون إلى قدرته على تثبيط التمثيل التنفسي وبشكل أكثر وضوحاً فإن الروتينون يملك قدرة تثبيطية عالية للتداخل مع عملية نقل الإلكترون بين كل من Reducced diphoridine nucleotide أو ما يطلق عليها (NADH أوDPNH) والسيتوكروم ب Cytochrome b. ويقترح أن تثبيط التمثيل التنفسي هو أحد الأسباب الرئيسية فى قفل التوصيل العصبي Nerve conduction block

سادساً:مركبات الفلور العضوية ORGANOFLUORINE COMPOUNDS

× الفلورو أستيات ومشابهاته FLUOROACETATE AND ITS ANALOGUES

يعتبر الفلوروأستيات واحد من عدد قليل من السموم المعروفة بطريقة فعلها البيوكيمائى للفقاريات. مركبات الفلوروأستيات سموم سريعة المفعول تسبب أعراض سمية خلال٢٠-٦٠ دقيقة من التعرض لجرعة مميتة للثدييات. قدرت قيمة الجرعة النصفية القاتلة فى الإنسان بحوالي٥ ملليجرام/كجم. تكرار القيء هو أول أعراض التسمم يلي ذلك إرتجافات نشطة. ويبدو أن سبب الموت يرجع إلى فشل أداء القلب.

مركب الفلوروأستيات غير سام لكل الإنزيمات المختبرة خارج الجسم. ترجع سمية الفلورو أستيات داخل الجسم إلى الحقيقة التي تظهر تحويله إلى مثبط إنزيمي فعال. وترجع الميكانيكية إلى تثبيط الفلوروأسيتات في دوره TCA حيث يدخل حمض Pyruvic acid في TCA ليكون حمض السيتريك Citric acid. نظراً للتشابه في التركيب بين كل من حمض Fluorocitric، Citric acid فإن الحمض الأول ينافس الثاني على الهدف الإنزيمي وهو إنزيم Aconitase وبالتالي يبطل فعل هذا الإنزيم. من الواضح أن التسمم بالفلوروأستيات يؤدى إلى تراكم حمض السيتريك في الفقاريات والحشرات ولم يعرف على وجه التحديد سبب الموت. زيادة كميات حمض السيتريك في المناطق الحيوية تسبب بطريق غير مباشر حالة إنخفاض في مستوى الكالسيوم Hypocalcemia بالإضافة إلى إحداث خلل في دوره TCA نتيجة تثبيط إنزيم Aconitase. إختبرت مشتقات Fluoroacetate ووجد أن لها القدرة على تمثيل حمض Fluoroacetic acid في جسم الحيوان. وعليه فإن أساس إختيارية Fluoroacetamide تبدو سهلة حيث تقوم أنظمة الحشرات بالتحلل المائي للمركب الأصلي منتجة Fluoroacetic acid مقارنة بإنزيم Carboxyamidase فى الثدييات والذي يميز الفلوروأسيتاميد عن الأسيتاميد وعليه ينتج مستوى أقل من حمض Fluorocetic.

سابعاً: مضادات الكولين إستريز ANTICHOLINESTERASES

× المبيدات الفوسفورية العضوية والكارباماتية

ORGANOPHOSPHORUS AND CARBAMATE INSECTICIDES

تمثل مضادات الكولين إستريز الجزء الأكبر من المبيدات الحشرية المخلقة الحديثة. وحتى عام ١٩٦٦ تضمنت قائمة المبيدات الفوسفورية العضوية١٠٣ مركب والمبيدات الكارباماتية ١٣ مركب مقابل١٩ مركب لمشابهات الددت،١٩ مركب لمجموعة الأريل هيدروكربونات والآن تضاعفت هذه الأرقام عشرات المرات.

١- المبيدات الفوسفورية العضوية Organophosphorus compounds

١,١ الأعراض Symptoms

تتضمن الأعراض الدائمة للتسمم بالمبيدات الفوسفورية العضوية في الثدييات:- إرتداد Defecation- تكوين اليوريا الزائد Urination- التدميع Lacrimation- ضعف العضلاتMuscular Muscular twitching & weakness. في الحالات الشديدة تبدو الأعراض في صورة Prostration، Colonic وأحياناً Tonic، وإرتجافات Convulsions. الأعراض البسيطة يبدو أن مصدرها دائماً الجهاز الباراسمبثاوى. (في صورة Brady Cardia- سيولة اللعاب Salivation- Miosis) وعليه فقد لوحظ عدد من الأعراض نتيجة تنبيه الأعضاء التى توجد في النظم المعقدة (زيادة الحموضة Acidosis- زيادة نسبة السكر في الدم Hyperglycemia).

تتضمن طرق علاج التسمم بالمبيدات الفوسفورية ما يلي:-

١- المعاملة بالأتروبين Atropinization لإيقاف فعل الأستيل كولين عند نهايات الأعصاب الباراسمبثاوية وفى الجهاز العصبي المركزي

٢- المعاملة بالكيورير Curarzation لإيقاف فعل الأستيل كولين عند مناطق الإتصال العصبي العضلي

٣- المعاملة بالهيكسا ميثوينوم Hexamethonium لحماية العقد العصبية

٤- المعاملة بمادة PAM -٢ لإعادة تنشيط فسفرة إنزيمات الأستيل كولين إستريز لتقوية وإعادة بناء الإنزيم

٥- المعاملة بوسائل الإسعاف الأولية المناسبة. عمل تنفسي صناعي.

تتبع الأعراض فى الحشرات نفس النمط العام للتسمم العصبي ويشمل:-

(١) عدم الهدوء Restlessness (٢) الإثارة الفائقة Hyperexcitability (٣) الرعشات والإرتجافات (٤) Tremors & Convulsions (٥) الشلل Paralysis. السبب النهائى للموت فى الحشرات من الصعب إثباته فى جميع الأحوال ما عدا بعض الأنواع القليلة من الحشرات التى لها بعض نقاط الضعف فى الحياة (الفشل في التنفس في حالة يرقات البعوض). قدرة المبيدات الفوسفورية العضوية على تسميم الحشرات ينظر لها الآن على أنها نتيجة لإبطال نشاط إنزيم الأستيل كولين إستريز. أوضح Mengle، Cassida عام (١٩٥٨) أن أثنى عشر مبيد فوسفورى عضوي ضمن ١٧ مبيد فوسفورى عضوى تم إختيارهم إتفقت فيها نقطة الزمن التى تحقق أعلى تثبيط لإنزيم الكولين إستريز مع الموت. ولو أن Hopf، Taylor عام (١٩٥٨) أفادا أن إنزيم الكولين إستريز فى أعصاب الجراد يمكن تثبيطه كلية بإستخدام المبيد الفوسفورى العضوي $SCH_{٢} (C_{٢}H_{٥})_{٣}$ $(C_{٢}H_{٥} O)(C_{٢}H_{٥}) -P (O)CH_{٢}N^{+}$ وبالتالي لا تتأثر الحشرة المعرضة. ويبدو أن هناك إمكانية محدودة فى أن تثبيط أى إستريزات أخرى مثل الاليستريزات العامة Common Aliesterases قد تسبب تسمم حقيقي فى الحشرات (Stegwee عام١٩٥٩). تم إستعراض العديد من النتائج المؤيدة أو المتناقضة مع نظرية تثبيط نشاط إنزيم الأستيل كولين إستريز بواسطة المركبات الفوسفورية العضوية فى الحشرات المسمومة ولكن مازالت الحقيقة حتى الآن تدعم رؤية أن عملية تثبيط إنزيم الكولين إستريز فى الثدييات تشابه ما يحدث فى الحشرات.

ولو أن معظم المركبات الفوسفورية العضوية السامة تعتبر مضادة للفعل الكولينى Anticholinergic فإنه على الأقل توجد مجموعة واحدة من هذه المبيدات الفوسفورية العضوية ثنائية الحلقة Bicyclic phosphates لا تسلك نفس هذا الإتجاه (Bellet، Casida عام١٩٧٣) وبالتالي فهذه المبيدات شديدة السمية حيث تبلغ سمية مركب منهم٣٣ ضعف سمية الباراثيون أى أن قيمة $LD_{٥٠}$ للجرذان تصل إلى, ١٨ مللجم/كجم.

٢.١ التثبيط Inhibition

أهم مظهر يميز جميع المركبات الفوسفورية العضوية (OP) هو التوافق التركيبي مع جزيء الإنزيم المستهدف (إنزيم الكولين إستريز). تحاكى المركبات الفوسفورية الشكل الجزيئي للتركيب الطبيعي لكل من الكولين إستريز والأستيل كولين. ربما يكون إنزيم الكولين إستريز أكثر الإنزيمات

دراسة في النظم البيولوچية. ومن المعروف أن لهذا الإنزيم موقعين نشطين هما الموقع الإستراتى Esteratic والموقع الأنيونى Anionic site.

$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2-CH_2-N^{+}(CH_3)_3$

EH

ESTERATIC SITE — ANIONIC SITE

CHOLINESTERASE

R_1O, R_2O $>\overset{O}{\overset{\|}{P}}-OX$

EH

ESTERATIC SITE — ANIONIC SITE

CHOLINESTERASE

عملية تثبيط المبيد الفوسفورى لإنزيم الأستيل كولين إستريز تشابه المرحلة الأولى للتحلل المائي لمادة الأستيل كولين. الخطوة الأولى هى إرتباط كولومبى Coulombic binding لكربون مجموعة الأسيل Acyl carbon أو ذرة الفوسفور مع الموقع الإستراتى وفى حالة الأستيل كولين يتم الإرتباط بالنيتروچين الكاتيونى. وفى بعض الحالات قد يوجد مشابه كاتيونى يعمل مثل ذرة النيتروچين الكاتيونية فى جزىء الأستيل كولين وذلك فى جزىء المبيدات الفوسفورية العضوية.

$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_2CH_2-N^{+}(CH_3)_3$

EH

R_1O, R_2O $>\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O-X^{+}$

EH

STEP 1

× ملحوظة : يمثل E الإنزيم ، EH يمثل شكله الهيدروچينى

فى الخطوة رقم (٢) تنتقل ذرة الهيدروچين من الإنزيم (من الجانب الإستراتى) إلى الجزء الكولينى فى الأستيل كولين (أو الجزء O –X في حالة المبيد الفوسفورى العضوي) وذلك عن طريق تكوين رابطة هيدروچينية ثم عن طريق الإنشطار ثم إعادة ترتيب الجزء C-O-C أو P-O-X. ويطلق على هذه العملية الأستلة Acetylation أو الفسفرة Phosphorylation على الترتيب.

$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-HOCH_2CH_2-N^{+}(CH_3)_3$

E

ACYLATION

R_1O, R_2O $>\overset{O}{\overset{\|}{P}}-$ HOX

E

PHOSPHORYLATION

STEP 2

الخطوة رقم (٣) قد يعاد ترتيب الإنزيمات التي تم أستلتها Acetylated enzymes أو فسفرتها Phosphorylated enzymes نتيجة فعل الماء المحيطي Ambient water مكونا معقد هيدروكسيلى Hydroxylated complex.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH \quad OH^- \text{ fast} \quad H^+ \quad EH \qquad\qquad \begin{matrix} R_1O \\ R_2O \end{matrix}>\overset{O}{\overset{\|}{P}}-OH \quad OH \text{ very slow} \quad H^+ \quad EH$$

STEPS 3 AND 4

الخطوة الأخيرة (رقم٤) هي الخطوة الوحيدة التي يكون فيها التشابه بين الأستيل كولين والمبيد الفوسفورى غير واضح. تحدث الخطوة الخاصة بفقد الأسيل Deacylation من الإنزيم (أحياناً تسمى الشفاء Recovery) بسرعة كبيرة حيث أن فقد الفوسفور Dephosphorylation يتم ببطء شديد. وفى هذه المرحلة الخاصة فإن المركبات الفوسفورية العضوية تعتبر مثبطات قوية للكولين إستريز.

ويمكن التعبير عن العمليات السابقة بالمعادلات التالية

$$EH + ACh \longrightarrow (EH{\cdot}ACh) \xrightarrow{HCh} EA \xrightarrow[+H_2O]{AOH} EH$$

or

$$EH + PX \longrightarrow (EH{\cdot}PX) \xrightarrow{XH} EP \dashrightarrow[+H_2O]{POH} EH$$

الإنزيمات التى تم فسفرتها يمكن الإشارة إليها على أنها نوع من إسترالفوسفات ويمكن أن تتحلل مائياً ببطء بواسطة الماء أو غيره من المركبات المحبة للنواة Nucleophilic agent

$$EP + H_2O \longrightarrow EH + POH$$

هذا التفاعل النهائي سوف ينتج الإنزيم الأصلى ويطلق على هذه العملية إستعادة النشاط Reactivation. تتضمن عملية إستعادة النشاط فقط الجزء الخاص بـ Dialkylphopsphate لجزىء المركب الفوسفورى العضوي وعليه تختلف معدلات التفاعل بإختلاف المجاميع الألكيلية الأساسية الفوسفورية كما يلى:

$$(MeO)_2PO{\cdot}E > (EtO)_2PO{\cdot}E > (iPrO)_2PO{\cdot}E > (iPrNH)_2PO{\cdot}E$$

معدل تثبيط إنزيم الكولين إستريز يعتمد بشكل كبير على الجزء الأول من التفاعل مع الفوسفات حيث أن القابلية للتوافق الأولى (المبدئي) للفوسفات مع الإنزيم عملية فى غاية الأهمية.

$$EH + PX \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} (EHPX) \xrightarrow[k_3]{XH} EP$$

STEP 1   STEP 2

$$K_a = k_2/k_1$$

في الخطوة رقم (١) يمكن التعبير عن التوافق Affinity كما هو موضح بعالية ويمكن التحكم في ذلك من خلال طبيعة الخصائص الفسيوكيميائية لجزء ذرة الفوسفور. ولكي يتم تثبيط جزيء الكولين استريز فإن جزيء الفوسفات يجب أن يحدث هجوم إلكتروفيلى على الجانب النشط (من الممكن أن يكون السيرين Serine) للإنزيم وعليه فإن هذه المكونات التى تجعل من الفوسفور أ مادة تفاعل الكتروفيلية جيدة سوف تحسن من نشاط تضاد إنزيم الكولين إستريز.

$(RO)_2P(=O^{\delta-})-O\ X$ — IMPROVED ANTICHOLINESTERASE

$(RO)_2P(=O^{\delta-})-O\ Y$ — WORSENED ANTICHOLINESTERASE

٣.١ الشفاء Recovery

أشير سابقاً أن الإنزيم المفسفر يستعيد نشاطه ببطء. ولو أن معدل الشفاء يكون سريعاً نسبياً في الإنزيم المفسفر Dimethylphosphorylated cholinesterase حيث تستغرق ٥٠٪ شفاء حوالى ٨٠ دقيقة بينما فى حالة الإنزيم المفسفر Dimethylphosphorylated cholinesterase إستغرق الشفاء حوالى ٥٠٠ دقيقة. العودة العكسية للإنزيم المفسفر Isopropylphosphorylcholinesterase يمكن إهمالها.

تعتمد عملية إستعادة النشاط على درجة الحرارة كما فى جميع التفاعلات الكيميائية التى تتضمن التحلل المائى. أيضاً فإن طبيعة الإنزيم تعتبر عملية فى غاية الأهمية. معدل الشفاء لنوع من الإنزيم (إنزيم الكولين إستريز الكاذب Pseudocholinesterase) يختلف من نوع لآخر ومن عضو لآخر فى نفس الكائن الحي.

يمكن حث عملية الشفاء بوسائل صناعية. يتضمن إنعكاس التثبيط Reversal of inhibition التحلل المائي للإنزيم المفسفر Hydrolysis of phosphorylated enzyme . وعليه فهى عملية طبيعية حيث أن العوامل القوية المحبة للنواه يمكن أن تسرع هذا الشفاء. أيضاً فإن إضافة مجموعة نيتروچين رباعية أو (Quaternary) أو ثلاثية Tertiary على مسافة مناسبة من الجزء المحب للنواه إلى مشابه الأستيل كولين يعزز ويقوى كثيراً من قدرة المركب على المساعدة فى عملية التحلل المائي للإنزيم المفسفر. وعليه فإنه من الطبيعى أن العوامل القوية المحبة للنواه يمكن أن تسرع من عملية الشفاء. أيضاً فإن إضافة مجموعة نيتروچين رباعية أو ثلاثية على مسافة معينة من الجزء المحب للنواه إلى مشابه الأستيل كولين يقوى كثيراً من قدرة المركب على المساعدة فى عملية التحلل المائي للإنزيم المفسفر.

هذه المركبات ذات أهمية قصوى من منظور البعد العلاجي Therapeutic كما أن قدرتها على إستعادة الشفاء عالية حيث تصل إلى ٨٠٪ شفاء للإنزيم المثبط عند تركيز ١٠⁻٥ مول وذلك فى خلال أقل من دقيقة. وتعتمد هذه التفاعلات على درجة الحرارة وتركيز أيون الايدروچين.

٤.١ الهرم أو الشيخوخة Aging

واحد من أهم خصائص تثبيط المبيدات الفوسفورية العضوية لإنزيمات الكولين إستريز ويعنى أن معدل الشفاء (يمكن حثه من خلال عوامل إستعادة النشاط) يصبح أقل مع طول الزمن الخاص بملامسة المثبط للإنزيم. ويشار إلى هذه النظرية بالهرم أو الشيخوخة. هذه العملية تعتمد على كل من درجة الحرارة ودرجة تركيز أيون الايدروچين حيث يمكن إسراعها مع إنخفاض درجة تركيز أيون الايدروچين أو إرتفاع درجة الحرارة. التفسير الواضح لعملية الهرم أو الشيخوخة Aging هى أن الإنزيم الذي تم فسفرته يمكن أن يغير من طبيعته مع مرور الوقت. وقد إقترح Brends وآخرون عام (١٩٥٩) التغيرات التالية لمعقد DFP مع إنزيم الكولين إستريز الكاذب.

٢- المبيدات الكارباماتية Carbamates

١.٢ الفعل Action

الإختلاف الأساسي بين مركبات الكاربامات المستخدمة كمبيدات حشرية أو لأغراض طبية هي فى أن المركبات الأولى دائماً ما تملك مجموعة نيتروچين رباعية أو قاعدية يمكن أن تهاجم الجانب الأنيونى لإنزيم الكولين إستريز بينما المركبات الأخرى ليست قاعدية (التأين يقلل من قدرة هذه المركبات على النفاذ فى الجليد وفى الغمد العصبى للحشرات). تعتبر مركبات الكاربامات مثبطات

قوية للكولين إستريز مثل المبيدات الفوسفورية العضوية وتسلك نفس مسلك المبيدات الفوسفورية العضوية فى النظم البيولوجية مع بعض الإختلافات المحددة التى سوف يتم مناقشتها لاحقاً.

بعض مركبات الكاربامات (مثل الإزيرين Eserine، البروستجمين Prostigmine) تعتبر مثبطات عالية التخصص لإنزيم الكولين إستريز وليست لإنزيمات الاليستريز. عند تركيز١×١٠^{-٦} مول للازيرين يمكن تثبيط الكولين إستريز (الكاذب والحقيقي) مع عدم وجود تأثيرات تذكر على الأليستريز. كما أن هناك بعض الكاربامات تعتبر مثبطات فعالة للأليستريزات. إختيارية المركبات الكارباماتية تبدو أحياناً أكثر وضوحاً ضد إنزيمات الكولين إستريز فى أنواع مختلفة. على سبيل المثال فإن إنزيمات الكولين إستريز فى مخ الضفدعة والديدان المفلطحة تكون نسبياً غير حساسة تجاه الايزيرين. وفى إنزيمات الإنسان فإن مركب Nu-١٢٥٠ عند تركيز١×١٠^{-٦} يثبط ٩٦٪ من كولين إستريز كرات الدم الحمراء بينما يثبط فقط١٦٪ من كولين إستريز السيرم. مركبات الكاربامات لا تثبط أو تكربم Carbamylate الكيموتربسين والذى تم فسفرته بواسطة المركبات الفوسفورية العضوية.

الإختلاف الثاني الهام بين ميكانيكية فعل الكاربامات والمبيدات الفوسفورية العضوية هى المرحلة الأولى من تثبيط الكولين إستريز حيث تبدو فى الكاربامات عكسية Reversible. هناك عاملين يرجع إليهما هذه العكسية: أولاً أن الخطوة الأولى من التفاعل هي عكسية. ثانياً: الخطوة الثالثة من التفاعل تكون سهلة فى حالة الكاربامات لإنتاج الإنزيم الأصلي والذي يحقق مظهر الشفاء. ومن الواضح بالنسبة للعامل الأول أن الخطوة الأولى من التفاعل تكون عكسية مع إضافة الأستيل كولين بتركيزات عالية (١٠^{-٣}—١٠^{-٤} مول). وعليه فإن تثبيط الكاربامات يبدو في حالة ثابتة: يمثل كل من EC ،EHCX الإنزيم المثبط. يتقدم التفاعل العام بثبات وفى آخر الأمر فإن المثبط يمكن أن يتحلل مائياً بشكل كلى. وعليه فإن الحالة الثابتة تستغرق فترة زمنية محدودة. عملية فقد الكربمة Decarbamylation يمكن أن يتم إسراعها بإضافة Hydroxylamine إلى إنزيم الكولين إستريز الذى تم تثبيطه كما فى حالة إنزيمات الكولين إستريز التى تم فسفرتها.

$$(CH_3)_2N-C_6H_4-OC(=O)N(CH_3)-C_6H_5$$

Nu-1250

$$EH + CX \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} (EHCX) \xrightarrow[k_3]{-HX} EC \xrightarrow[k_4]{+H_2O,\ -COH} EH$$

STEP 1 STEP 2 STEP 3

ولكن خلافاً للحالات الأخيرة فإن مركب PAM-٢ **لا يظهر أى نشاط للشفاء فى الإنزيمات التى تم كربمتها. عملية فقد كريمة الإنزيم تعتمد كلية على إستبدالات** N- alkyl **ويمكن ترتيبها على حسب قدرتها على النحو التالي** $N(CH_٣)_٢$ - C (O) > - C (O) $NHCH_٣$ > - C (O) $NH_٢$ >> - C (O) $CH_٣$ > - P (O) $(OR)_٢$. **قوة ثابت فقد الكربمة** $K^٤$ **تزيد بمعدل ٤×١٠$^{-١}$ مع** $NH_٢$ C (O) –**، بمعدل ١،٨×١٠$^{-٢}$ مع** $NHCH_٣$ C(O)**، ٢،٦×١٠$^{-٢}$ مع** $(C(O) N (CH_٣)_٢$.

أوضحت النتائج التفصيلية التى قام بها Metcalf، Fukuto **عام (١٩٦٥) بالنسبة للعلاقة بين التركيب والسمية للعديد من المركبات التابعة لـ** Phenyl N- methylacarbamates **ما يلى:**

١- **ثابت التثبيط (- ١٠g $I_{٥٠}$) بالنسبة لإنزيم الكولين إستريز فى رؤوس الذباب يرتبط بسمية المركب داخل الجسم عند إستخدام المنشطات (شكل٣-١٦).**

٢- **هناك مركز جزيئي ثاني يعمل كمكمل للتوافق مع الجانب الأنيونى لإنزيم الأستيل كولين إستريز وأكثر من هذا فإن المسافة المناسبة بين** C=O **والمركز الثاني هي حوالي٥ أنجستروم ومضاعفاتها.**

٣- **عكس المبيدات الفوسفورية فإن إضافة إستبدالات قابلة للتوافق الإلكتروني لحلقة الفنيل تؤدى إلى نقص كفاءة عملية التثبيط كما أن إضافة إستبدالات مانحة للالكترون تقوى وتعزز القوة التثبيطية. وتبعاً لما أشار إليه** O'Brien **عام (١٩٧٦) فإن الخطوة المبدئية لتكوين المعقد (الخطوة الأولى) تفضل الإستبدال المحب للنواه بينما الخطوة الثانية يتم تقويتها بالإستبدال المحب للالكترون. في تثبيط الكاربامات تبدو العملية الهامة فى الخطوة رقم (١). وعموماً فإن قيمة** K_a **للكاربامات هي العامل الهام فى تقدير السمية. هذا الإعتبار الخاص بالتوافق الجزيئي يوضح أهمية التفاعل فى الخطوة الأولى بالنسبة للكاربامات.الحقيقة التى تشير إلى أن الإستبدالات المحبة للالكترون تقلل من كفاءة الكاربامات توضح أهمية التأكد من الطبيعة الإلكتروفيلية للجزء الهام من الكاربامات لتحقيق الخطوة الأولى من التفاعل حيث أنه العامل المحدد للكاربامات وليس للمبيدات الفوسفورية العضوية .**

٢.٢ الأعراض Symptoms

تعتبر مركبات الكاربامات مضادات قوية لإنزيمات الكولين إستريز وتعمل فى الثدييات كعقاقير أو أدوية لـ Parasympathomimetic drugs**. يبدو فعلها كنتيجة للتراكم المحلى لمادة الأستيل كولين. وتستخدم من الناحية الإكلينيكية فى :-**

١- **أدوية لمعاملة العين ضد الجلوكوما** Miotic Glaucoma

٢- **منبهات للحركة الدودية للأمعاء**

٣- **أدوية لمعاملة الإحتباس البولى** Urinary retention

وعكس المبيدات الفوسفورية العضوية لا تبدو أن مركبات الكاربامات تحدث تأخير فى Ataxia وإزالة الغمد الميلينى للأعصاب Demyelination فى الإنسان والدواجن و قد يكون ذلك بسبب أن عملية فقد الكربمة تحدث بسهولة وتستغرق وقت قصير بعد التأثير على الجهاز العصبي.

أعراض التسمم فى الحشرات مرتبطة بالتسمم على الجهاز العصبي المركزي. يمكن غلق الفعل الكارباماتى بالمعاملة بالنيكوتين أو الاتروبين أو حمض Barbituric acid إلى العقدة العصبية. معدل ضربات القلب المعزول للصرصور الأمريكي يمكن إسراعه بوضوح بإستخدام O-, m-, and p-isopropylphenyl N-methyl carbamate عند التركيز الحرج وقدره٥×١٠$^{-٦}$ مول (Metcalf، Fukuto عام ١٩٦٥). أظهر نفس التحضير حساسية للأستيل كولين (عند تركيز١٠$^{-٩}$مول) وللمبيدات الفوسفورية العضوية مثلParaoxon،DDVP (عند تركيز١×١٠$^{-٧}$مول). تسبب المركبات الأخيرة فقط تغيراً فى معدل الضربات حيث أن المعاملة بالكاربامات تؤدى إلى ضربات شاذة مع عدم إستكمال حركات الإنقباض والإنبساط مما يؤدى غالباً إلى السكون الكامل. هذه النتائج تعنى أن مركبات الكاربامات لها فعل مباشر على مستقبلات الأستيل كولين كنتيجة للفعل التثبيطى الواضح على الكولين إستريز.

ثامناً: مثبطات إنزيمات التنفس INHIBITORS OF RESPIRATORY ENZYMES

١- مثبطات نظام النقل الالكترونى Inhibitors of the Electron Transport System

هناك عدد من المبيدات الحشرية التى تؤثر على النظام التنفسي فى الحيوانات. مبيد الروتينون مثبط متخصص كما أن هناك العديد من المبيدات الحشرية تتمتع بتخصص الروتينون ويمكن أن نطلق عليها مثبطات لإنزيمات التنفس Inhibitors of Respiratory Enzymes. من المعروف أن المبيد الحشري (مضاد حيوي) Piericidin A على سبيل المثال مثبط لعملية النقل الالكتروني بين إنزيم NADH dehydrogenase ومادة Ubiquinine. تم دراسة آلية التثبيط بالنظر إلى الإرتباط المتخصص لهذه المركبات بجزيئات النقل الإلكترونى تفصيلاً. يبدو أن المكان هو معقد بروتين– ليبيد وجزء من إنزيم NADH dehydrogenase والذى يجب أن يلعب دوراً هاماً فى عملية النقل الالكترونى.

من المعروف أن العديد من المبيدات الأكاروسية والحشرية لها القدرة على التأثير على عملية الفسفرة التأكسدية Oxidative phosphorylation. درس Williamson، Metcalf عام (١٩٦٧) عدة مشتقات من Salicylanilide ووجد أنها مركبات غير قابلة للتزاوج Uncouplers. هناك مركبات وهما:-

- 5- CL -3 (p- CL- phenyl) – 2- CL- 5- CF3 – salicylanilide
- 5- CL -3 – (butyl) – 2- CL- 4 – No2 - salicylanilide

بلغت قيمة PI_{50} (خاص بتبادل Pi- ATP) لها ٩،٠٨، ٩،١٤ (فى مدى تركيز١×١٠$^{-٩}$ مول) ضد نظام الميتاكوندريا بالذباب المنزلي. بالنظر إلى تأثيرات هذه المركبات على نشاط إنزيم ATPase الخاص بميتاكوندريا الذباب المنزلي فإن هذه المشابهات النشطة تكون أكثر كفاءة بمعدل من١٠٠٠– ١٠٠٠٠مرة مقارنة بمركب Dinitrophenol.

5-Cl-3-*t*-BUTYL-2′-Cl-4′-NO_2-SALICYLANILIDE (I)

درس كل من Ilivicky، Casida عام (١٩٦٩) تأثيرات مشابهه لإستبدال كل من ٢,٤-dinitrophenols، ٢-trifluoromethylbenzimidazoles، Salicylanilides، Carbonyl cyanide phenylhdrazones وغيرها من المركبات. ووجدا أنه بالإضافة إلى المركب رقم (I) الذى تم إستعراضه أعلاه فإن مركبات: Carponylcyanide ، ٢-trifluoromethoxyphenyl – hydrazone وثلاثة مركبات أخرى أظهرت عدم قابلية للتزاوج أو الإتحاد uncouplers لها تأثيرات هائلة خاصة ضد نظم الميتاكوندريا فى مخ الحشرات والفيران.

تاسعاً: مثبطات إنزيمات الأوكسيديز مختلطة الوظيفة
INHIBITORS OF MIXED FUNCTION OXIDASES

تم تطوير إنزيمات الأوكسيديز مختلطة الوظيفة كمنشطات للبيرثرينات وهى عموماً عبارة عن مشتقات Methylenedioxy phenyl (MDP) أو benzodioxole . تم وصف خصائص هذه المنشطات من حيث علاقتها بمثبطات إنزيمات الأوكسيديز الميكرسكومية مختلطة الوظيفة Microsomal – mixed function oxidases (MFO) حيث أن هذه المركبات (MDP) تهاجم (MFO) ولم يتضح بعد ميكانيكية هذا التأثير. فى بعض الحالات يبدو أن مركبات (MDP) تعمل كمواد بديلة للمثبطات المنافسة Competitive inhibitors بينما فى بعض الحالات تبدو العلاقة معقدة حيث يتم التداخل مع نظام MFO من خلال تفاعلات معينة مثل Allosteric modification، Acylation وغيرها من التفاعلات لتغيير طبيعة إنزيم MFO. ومن خلال مجمل الدراسات التي تمت فى هذا الخصوص تتضمن التفاعلات بين MDP-MFO بعض التغيرات فى طيف P٤٥٠ (Matthews وآخرون عام١٩٧٠) ويبدو المكان المستهدف بالقرب من Cytochrome P٤٥٠ وهو جزء من نظام MFO. هذا التعقيد يرجع إلى أن هذه التفاعلات عموماً تتضمن أكثر من نوع واحد من التغير الطيفي وهى دائماً ما تتأثر بظروف التفاعل (بوجود أو غياب الأكسجين وأيضاً بطرق إختزال P٤٥٠).

عاشراً: الكلورديميفورم ومشابهاته CHLORDIMEFORM AND ITS ANALOGUES

تم تطوير مركب Chlordimeform (Galecron) أساساً كمبيد أكاروسى وبعد ذلك لوحظ أن له نشاط إبادى ضد الحشرات خاصة بعض حرشفية الأجنحة. فى حالة الأنواع الثديية أوضحت الدراسات المعملية أن مركب Chlordimeform يسبب بعض الأعراض الخاصة بـ Sympathomimetic مع إرتخاء

جفن العين في الفأر. هذا التأثير يمكن تقسيمه إلى نوعين واضحين: الإثارة الفائقة الأولية Intial hyperexcitation وتشمل القفز مع التركيزات العالية (أكثر من١٠٠-٢٠٠مللجم/كجم) متبوعة بحالة الهدوء Tranquilization. ومع التركيزات المنخفضة يحدث المظهر الأخير في البداية. عموماً فإن الحيوانات المسممة تبقى ساكنة Motionless في مكان مفتوح وتظهر صعوبة في التحرك. ويمكن أن تستجيب لمنبهات خارجية فجائية ولكنها تظهر نقصاً فى التنبيه الذاتي.

عموماً تموت الحيوانات المعرضة لجرعات كبيرة من الكلورديميفورم (أكثر من١ مللجم/كجم) خلال ١٠دقائق مع إظهار تفاعلات غير طبيعية. بينما الحيوانات التي تتمكن من الحياة تموت فى مراحل متأخرة ولو أنها تظهر جميع أعراض الحيواناتالتى تموت. وتظهر الحيوانات حالات أو علامات عدم الهدوء Restlessness خلال ٨-١٠ ساعات بعد التسمم.

يسبب مركب الكلورديميفورم أنواع مختلفة من التأثيرات وتبدو هذه التأثيرات معنوية فى الحيوانات الفقارية مثل عدم التزاوج للنقل الالكترونى والفسفرة التأكسدية فى كبد الفأر– تثبيط إنزيم المونوأمينوأوكسيديز Monoaminooxidase(MAO) فى كبد الفأر- إنخفاض حساسية صفيحة نهاية العضلات فى النقل وذلك فى حالة العضلات الخيطية للضفدع – تثبيط حمض DNA، RNA وتخليق البروتين – نقص فى إطلاق الإنسولين الذى ينبه بالجلوكوز .

لا تعتبر هذه التأثيرات ذات علاقة مباشرة بالموت الحاد الناجم عن التعرض لمركب الكلورديميفورم. يعتبر Matsumura،Beeman عام (١٩٧٤) أول من لاحظ أن التعرض لجرعة مقدارها٢٠٠ مللجم/كجم من الكلورديميفورم تؤدى إلى حدوث نقص فى متوسط ضغط الدم الشريانى فى الفأر المخدر بمادة Pentobarbital. وجد Chinn وآخرون عام (١٩٧٦) أن معاملة الكلورديميفورم حقنا فى الوريد (جرعة من١٠-٤٠ مللجم/كجم) تؤدى إلى إستجابات مثبطة للفأر المخدر بمادة Urethane وتوقف التنفس عند الجرعات العالية. حينما يحقن الكلورديميفورم فى البطين الخلفى بجرعة فى حدود٢٥٠-١٠٠٠ ميكروجرام يحدث زيادة فى الضغط.

أوضحت معظم النتائج الحديثة أن الكلورديميفورم ومركبات: desmethylchlorodimeform antagonize المعاملة خارج الجسم ترتبط بمركب ^{3}H-benzodiazpam فى الجهاز العصبي المركزي للصرصور الأمريكي. هناك ثلاثة عناصر تدعم النظرية التى تشير إلى إرتباط قدرة الكلورديميفورم على التداخل مع مستقبل Benzodiazepine بأعراض الإثارة داخل الجسم الناتجة من تأثير هذا المبيد على الجهاز العصبي المركزي. وهذه العناصر هي:

١- من المعروف قدرة مركبى Chlordiazepoxide، R 015-1788 على منافسةBenzodiazpam على مستقبل Benzodiazepine وهذا يسبب أعراض إثارة وتغيرات كهربية فسيولوچية مشابهه.
٢- كل هذه الكيميائيات لها تركيب عام مميز
٣- الحشرات التابعة لحرشفية الأجنحة والأكاروسات تتمتع بحساسية خاصة لمركب R015-1788 ولو أن هناك حاجه ماسه لدعم أو دحض هذه النظرية.

حادي عشر: الافير يمكتينات Avermectins

الافيريمكتينات (AVM) هى عائلة جديدة نوعاً من المبيدات الحشرية والأكاروسية وهى نواتج عمليات تخمر ***Streptomyces avermitilis*** (MA-4680) (Ostlind وآخرون عام ١٩٧٩). من أهم المركبات الفعالة مركب Avermectin Bla وقد تم دراسة ميكانيكية فعله تفصيلاً.

يعتبر Firtz وآخرون عام (١٩٧٩) من أوائل من لاحظوا العلاقة بين هذا المركب و -GABA Chloride ionophore فى اللافقاريات . وقد وجدوا أن هذا المركب يقلل مقاومة الغشاء في عضلات اللوبستر. ولاحظوا أن هذا الفعل يضاد بواسطة مركب Picrotoxin وبناء عليه افترض أن AVM قد يعمل مباشرة كمضاد GABA أويسبب زيادة فى إطلاق GABA من النهايات العصبية.

قام Pong وآخرون عام (١٩٨٠) بعد ذلك بدراسة تأثير مركب AVM BLa على عمليات إطلاق GABA في Synaptosomes الموجود بمخ الفأر. وأوضحت النتائج أن AVM BLa ينبه إطلاق GABA من الـ Synaptosomes ويعتبر هذا الفعل التنبيهى مستقلاً عن عملية إطلاق الناقل Ca^{2+}. الحقيقة التى توضح أن AVM لا يظهر فعل تنبيهى على إطلاق الجلوتامات توضح إختيارية AVM فى هذا الصدد. وفى نفس الوقت وجد Egerton وآخرون عام (١٩٧٩) أن AVM يقلل القدرة التثبيطية لما بعد مراكز الإشتباك العصبي من خلال خفض مقاومة الأغشية فى الألياف العضلية للوبستر. وقد أتضح أن الغسيل الزائد لتحضيرات الأعصاب المحضنة بمادة AVM'S لا تقتصر على زيادة GABA الحر حول مناطق الإتصال العضلي العصبي.

لسوء الحظ لا توجد معلومات عن ميكانيكية فعل AVM فى الحشرات. ولو أن Kass وآخرون عام (١٩٨٠) أوضحا أن نيماتودا ***Caenorhabditis elegans*** سلالتي N2، E1072 يحدث لها شلل عند تعرضها لد AVM حيث يتم غلق النقل بين الأعصاب الداخلية والأعصاب الحركية المثارة. ويمكن لمركب Picrotoxin أن يضاد الفعل السابق. وقد استخلص أنه فى النيماتودا يمكن أن يؤثر AVM من خلال التأثير على ميكانيكية تثبيط مراكز الإشتباك العصبى حيث يكون GABA هو الناقل الكيميائي المحتمل وجوده. ويالتالى يعمل AVM كمضاد لـ GABA أو كمسرع له Enhancer أو يقوم بتنبيه إطلاق GABA.

ثاني عشر: مثبطات تخليق الكيتين NHIBITORS OF CHITINSYNTHESIS

يعتبر مركب الكيتين تركيب هام وضروري لجدار الخلية فى Ascomycetes، Basidiomycetes، Fungi Imperfecti، Oomycetes وكذا جدر الجسم فى معظم اللافقاريات والتى تشمل مفصلية الأرجل. فى الحشرات يوجد الكيتين في الكيوتيكل وفى الغشاء حول الغذائي في القناة الهضمية. يكون الكيتين داخل الكيوتيكل مادة خلالية مع البروتين وتبدو هذه المادة الخلالية في شكل شبكة ليفية المظهر.

تم دراسة التصور العام لتخليق الكيتين في الفطر كما يتضح من شكل (٣-١٦) ومن الملاحظ أن الإنزيمات الهادمة للبروتين Proteolytic enzymes مثل التربسين والكيموتربسين تزيد من نشاط

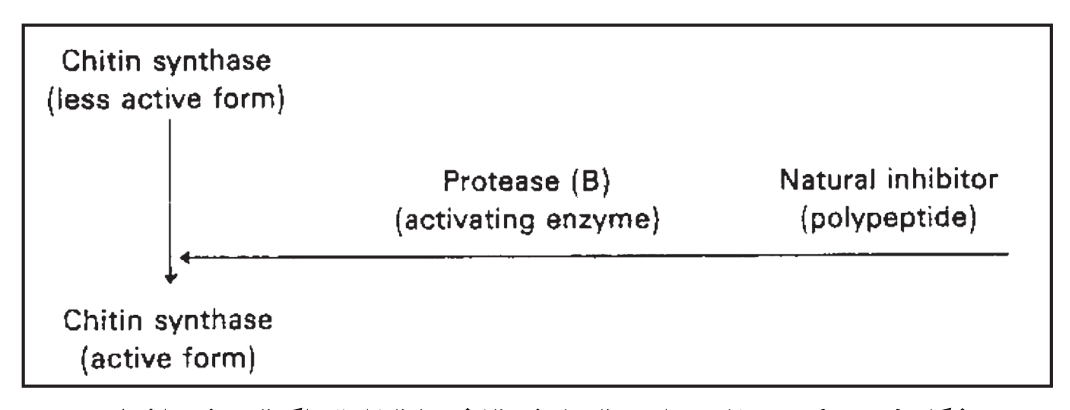
تخليق الكيتين Chitin synthesis. ويشار إلى ذلك بعملية التنشيط كما يتضح من شكل (٣-١٦). تم إستعراض العديد من النظم الميكانيكية الخاصة بتخزين منشط إنزيم البروتيز Activator protease وإطلاقها عند الضرورة ، ولو أن جميعها لم تكن قاطعة.

هناك عوامل أخرى تحكم تخليق الكيتين وترسيبه وهى

١- نشاط ATP (ومركبات UDP، UMP المنافسة له)

٢- تنبيه فعل N-acetylglucose amine

٣- التنبيه بواسطة Diacetylchitobiose والذي يعتبر منتج نهائي لـ Chitin-degrading enzyme chitinase. ويتحول الكيتين أيضاً إلى كيتوزان خلال عملية فقد الأستيل Deacetylation. هذه العملية يمكن النظر إليها على إعتباراً أنها خطوه إستقرار أو ثبات Stabilization step حيث أن بوليمرات منتجات فقد الأستيل أكثر مقاومة للتحلل المائى بواسطة أنزيمات من النوع لايسوزايمLysozyme-type enzymes .



شكل (٣-١٦) دور إنزيم البروتييز فى تنشيط تخليق الكيتين فى الفطر

تم ملاحظة فعل مركب Diflubenzuron والذي أطلق عليه أولاً (PH 60-40) على تكوين الجليد فى الحشرات من خلال شركة فيليبس- دوفار في المرحلة الأولى إلا أن أول تقرير خاص يرتبط بتأثير هذا المركب على ترسيب الكيوتيكل ظهر عام١٩٧٣ بواسطة Mulder، Gijswijt. وفى عام١٩٧٤ أفترض Post وآخرون أن مركب PH 60-40 من المحتمل أن يثبط التكثيف المتعدد Polycondensation المكون للكيتين فى كيوتيكل الحشرات. درس Ishaaya، Caside عام (١٩٧٤) مدى قدرة الدايفلوبنزيرون فى تنبيه الانزيم المحلل للكيتين وهو إنزيم Chitinase. كما أختبر Yu، Terriere عام (١٩٧٧) إمكانية تداخل هذا المركب مع عملية فقد نشاط B-ecdyson ومثل هذا الفعل يقلل من تخليق الكيتين.

أوضح Sowa، Marks عام (١٩٧٥) أن مركب الدايفلوبنزيرون له تأثير تثبيطي مباشر على نشاط تخليق الكيتين فى الجليد الجديد لأرجل الصرصور. في هذا النظام لوحظ أن مركب Polyoxin-D الذى أظهر فعلاً تثبيطياً على إنزيم تخليق الكيتين فى الفطريات له تأثير إيجابي أيضاً، حيث أن هذا المركب من نوع البنزويل فنيل يوريا له القدرة على تثبيط تخليق الكيتين.

ولو أن هذه الدراسات توضح بما لا يدع مجالاً للشك أن الدايفلوبنزيرون يحدث تثبيط لتخليق الكيتين فإن العديد من الملاحظات توضح أن هذه النظرية وحدها لا تكون كافية لتفسير هذه التأثيرات غير العادية لمجموعة البنزويل فنيل يوريا فى تثبيط ترسيب الكيوتيكل فى الحشرات. أولاً أوضح Meola، Mayer عام (١٩٨٠) أن الدايفلوبنزيرون لا يثبط تحويل N-acetylglucosamine إلى كيتين فى تحضيرات الخلية الحرة من عذارى ذبابة الإسطبلات وفى هذا النوع من الحشرات فإن تثبيط تخليق الكيتين فى نظم الخلية الحرة لا يمثل طريقة فعل الدايفلوبنزيرون.

حديثاً أشار Marks عام (١٩٨٢) أن الدايفلوبنزيرون له فعل تثبيطى جيد على العديد من إنزيمات Proteases والتى تشمل الكيموتربسين Chymotrypsin. وعموماً وكما هو معروف فإن الكيموتربسين ينشط تخليق الكيتين. تثبيط إنزيمات Protease الموجودة طبيعياً تؤدى إلى نقص نشاط تخليق الكيتين. هذه الآلية التى تتطابق مع تأثير الدايفلوبنزيرون على تخليق الكيتين تفسر تأثير هذا المركب على ترسيب الجليد وهناك حاجة لكثير من العمل لإيضاح ذلك.

وقد وجد من خلال Ishaaya، Casida عام (١٩٧٤) أن هذا النوع من الكيمائيات يمكن أن يثبط العديد من النظم الإنزيمية. وفى الواقع فقد وجد Meola، Mayer عام (١٩٨٠) أن مركب الدايفلوبنزيرون يثبط تخليق DNA فى تحضيرات من عذارى ذبابة الإسطبلات فى منطقة بشرة البلوغ البطنية ولا يرتبط فعل الدايفلوبنزيرون بالإنزيمات ذات العلاقة بالكيتين. ولو أنه من المبكر إستخلاص أن التأثير على DNA هو الفعل الغالب أو الأعم.

هناك العديد من الإفتراضات التى طرحت عن طرق فعل مركبات البنزويل فينيل يوريا (Cohen، Casida عام ١٩٨٣):

١- إحداث خلل فى إمكانية وصول المنشطات Activators

٢- تثبيط الآليات المنظمة (داخل الجسم) المرتبطة بعملية بلمرة تكوين الكيتين

٣- التداخل مع آليات إزالة UDP أو أى مادة مثبطة أخرى تلعب دوراً فى عملية البلمرة.

لتفسير الإحتمال الأول يمكن إفتراض أن المواد الخاضعة بالأنسجة السليمة أو بالمنشط (المنشطات) قد توجد فى حزمة وتتجه إلى النظام الإنزيمي في توقيت وظروف خاصة ومحددة. وفى ظروف إحداث الخلل لهذه الترتيبات النهائية فى عملية إعداد النظام الخلوي الحر فإن هذه المواد قد تكون متاحة للنظام الإنزيمي. وفى حالة الإحتمال الثاني فإن آلية التنظيم (داخل الجسم) والحساسة لمجموعة البنزويل فنيل يوريا قد تؤدى إلى تدمير تحضيرات النظام الخلوي الحر. وفى حالة الإحتمال الثالث يمكن إفتراض أن UDP أو أى مواد مثبطة مرتبطة بتفاعلات البلمرة يحدث لها تخفيف فى نظم الخلايا الحرة بينما فى الخلايا التي إستجابت أو تفاعلت فإنها تزال أو يحدث لها تدمير خلال عملية بين خلوية متخصصة.

• فيما يلى ملخص لطرق فعل المبيدات الحشرية

INSECTICIDES MODE OF ACTION TABLE

IRAC GROUP	MODE OF ACTION	CHEMICAL FAMILY (GROUP)
IA	Acetylcholine esterase inhibitors	Carbamates
IA		Triazemate
IB		Organophosphates
2A	GABA-gated chloride channel antagonists	Cyclodiene organochlorines
2B		Phenylpyrazoles (Fiproles)
3	Sodium channel modulators	DDT
3		Methoxychlor
3		Pyrethroids
3		Pyrethrins
4A	Nicotinic Acetylcholine receptor agonists/ antagonists	Neonicotioids
4B		Nicotine
4C		Bensultap
4C		Cartap hydrochloride
4C		Nereistoxin analogues
5	Nicotinic Acetylcholine receptor agonists (allosteric) (not group4)	Spinosyns
6	Chloride channel activators	Avermectins, Milbemycins
7A	Juvenile hormone mimics	Juvenile hormone analogues
7B		Fenoxycarb
7C		Pyriproxyfen
8A	Compounds of unknown or non-specific mode of action (fumigants)	Alkyl halides
8B		Choropicrin
8C		Sulfuryl fluoride
9A	Compounds of unknown or non-specific mode of action (selective feeding blockers)	Cryolite
9B		Pymetrozine
9C		Flonicamid
10A	Compounds of unknown or non-specific mode of action (mite growth inhibitors)	Clofentezine
10A		Hexythiazox
IRAC GROUP	MODE OF ACTION	CHEMICAL FAMILY (GROUP)
10B		Etoxazole

11A1	Microbial disruptors of insect midgut membranes (includes transgenic crops expressing Bacillus thuringiensis toxins)	B.t. subsp. israelensis
11A2		B.sphaericus
11B1		B.t. subsp. Aizawai
11B2		B.t. subsp. Kurstaki
11C		B.t. subsp. tenebrionis
12A	Inhibitors of oxidative phosphorylation, disruptors of ATP formation (inhibitors of ATP synthase)	Diafenthiuron
12B		Organotin miticides
12C		Propargite
12C		Tetradifon
13	Uncouplers of oxidative phosphorylation via disruption of proton gradient	Chlorfenapyr
13		DNOC
15	Inhibitors of chitin biosynthesis, type 0, Lepidopteran	Benzoylureas
16	Inhibitors of chitin biosynthesis, type 1, Homopteran	Buprofezin
17	Moulting disruptor, Dipteran	Cyromazine
18A	Ecdysone agonists/moulting disruptors	Diacylhydrazines
18B		Azadirachtin
19	Octopaminergic agonists	Amitraz
20A	Mitochondrial complex III electron transport inhibitors (Coupling site II)	Hydramethylnon
20B		Acequinocy
20C		Fluacrypyrin
21	Mitochondrial complex I electron transport inhibitors	METI acaricides
21		Rotenone
22	Voltage-dependent sodium channel blockers	Indoxacarb
23	Inhibitors of lipid synthesis	Tetronic acid derivatives
24A	Mitochondrial complex IV electron transport inhibitors	Aluminium phosphide



24B		Cyanide
24C		Phosphine
25	Neuronal inhibitors (unknown mode of action	Bifenazate
26	Aconitase inhibitors	Fluoroacetate
27A	Synergists	P450-dependent monooxygenase inhibitors
27B		Esterase inhibitors
28	Ryanodine receptor modulators	Flibendiamide
UNA	Compounds with unknown mode of action2	Benzoximate
UNB		Chinomethionat
UNC		Dicofol
UND		Pyridalyl
NSA	Miscellaneous non-specific (multi-site) inhibitors3	Borax
NSB		Tartar emetic

ثالث عشر: قائمة المراجع

1. Abood, L. G. (1972). In Basic Neurochemistry. R. W.Albers, ed. Little, Brown, Boston, p. 223.
2. Anderson, A., R. B. March, and R. L. Metcalf (1954). Ann. Entomol. Soc. Am. 47:597.
3. Bailey, B. A., R. J. Martin, and R. G. H. Donner (1982). Pestic. Biochem. Physiol. 17:293.
4. Beeman, R. W., F. Matsumura, and T. Kikukawa (1979).Comp. Biochem. Physiol. C 64:149.
5. Berends, F., C. F. Posthumus. I.Van der Sluys, and F. A. Deierkauf (1959). Biochim. Biophys. Acta 34:576.
6. Brown, A. W. A. (1951). Insect Control by Chemicals. Wiley, New York.
7. Brown, H. D., and E. F. Rogers (1950). J. Am. Chem. Soc. 72: 1864.
8. Busvine, J. (1954). Nature 174:783.
9. Chinn, C., W. R. Pfister, and G. K. W. Yim (1976). Fed. Proc. 35:729.
10. Chu, Y. C., and L. K. Cutkomp (1971). J. Econ. Entomol. 64:559.
11. Clark, J. M., and F. Matsumura (1982). Pestic. Biochem. Physiol. 18:180.
12. Clark, J. M., (1982). PhD. Thesis, Michigan State University, East Lansing, Michigan.
13. Cohen, E., and J. E. Casida (1980). Pestic. Biochem. Physiol. 13:121, 129.
14. Cohen, E., and J. E. Casida (1983). In Pesticide Chemistry. J. Miyamoto and P. C. Kearney, eds. Pergamon Press, Oxford, Vol. 3, pp. 25-32.
15. Cremer, J. E. (1983). Symposium II Behavioral Toxicology, Paper Presented at IIIrd International Congress Toxicology, San Diego, California, August 28-September 2.
16. Egerton, J. R. D. A. Ostlind, L. S. Blair, C. H. Eary, D. Suhayda, S. Cifeili, R. F. Riek, and W. C. Campbell (1979). Antimicrob. Agents Chemother. 15:372.
17. End, D. W., R. A. Larchmann, R. Ameen, and W. L. Dewey (1979). Toxicol. Appl. Pharmacol. 51(1):189.
18. Gammon, D. W. (1978a). Pestic. Sci. 9:79.
19. Gammon, D. W. (1980). 13:53.
20. Gammon, D. W., M. A. Brown, and J. E. Casida (1981). Pestic. Biochem. Physiol. 15:181.
21. Harvey, G. T., and A. W. A. Brown (1951). Can. J. Zool. 29:42.
22. Hodgkin, A. L. (1951). Biol. Rev. 26:339.
23. Hodgkin, A. L., and A. F. Huxley (1952). J. Physiol. 116:449.
24. Holan, G. (1969). Nature 221:1025.
25. Hopf, H. S., and R. T. Taylor (1958). Nature 182:1381.
26. Ishaaya, I., and j. E. Casida (1974). Pestic. Biochem. Physiol. 18:1389.
27. Kass, I. S., C. C. Wang, J. P. Walrond, and A. O. W. Stetton (1980). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:6211.

28. Kirkwood, S., and P. Phillips (1946). J. Biol. Chem. 163:251.

29. Lund, A. E., R. M. Hollingworth, and G. K. W. Yim (1978a). In Neurotoxicity of Insecticides and Pheromones. T. Narahashi. ed. Plenum Press, New York, pp. 119-137.

30. Lund, A. E., G. K. W. Yim, and D. L. Shankland (1978b). In Pesticides and Venom Neurotoxicity. D. L. Shankland, R. M. Hollingworth, and T. Smyth, Jr., eds. Plenum Press, New York, p. 283.

31. Lund, A. E., R. M. Hollingworth, and D. L. Shankland (1979). Pestic. Biochem. Physiol. 11:117.

32. Lund, A. E., and T. Narahashi (1981). Neuroscience 6:2253.

33. Martin, H. (1946). J. Soc. Chem. Ind. (London) 65:402.

34. Matsumura, F., and R. W. Beeman (1976). Environ. Health Perspect. 14:71.

35. Matsumura, F., and S. M. Ghiasuddin (1979). Neurotoxicology of Insecticides and Pheromones. T. Narahashi, ed. Plenum Press, New York, pp. 245-257.

36. Matsumura, F., and S. M. Ghiasuddin (1983). J. Enuiron. Sci Health B 18:1.

37. Matsumura, F., and T. T. Narahashi (1971). Biochem. Pharmacol. 12:1201.

38. Matsumura, F., and K. Tanaka (1984). In Cellular and Molecular Basis of Neurotoxicity of Enuironmental Agents. T. Narahashi ed. Raven Press, New York.

39. Matthews, H. M., M. Skrinjaric-Spoljan, and J. E. Casida (1970). Life Sci. 9:1039 (Part II) . 4:262.

40. Mengle, D. C., and J. E. Casida (1958). J. Econ. Entomol. 51:750.

41. Meola, S., and R. Mayer (1980). Science 207:985.

42. Metcalf, R. L., and T. R. Fukuotu (1964). J. Agr. Food Chem. 13:220

43. Mulder, R. and M. J. Gijswijt (1973). Pestic. Sci. 4:737.

44. Mullins, L. J. (1954). Chem. Rev. 54:289.

45. Mullins, L. J. (1955). Science 122: 118.

46. Mullins, L. J. (1977). J. Gen. Physiol. 70: 681.

47. Nakajima, M. (1983). J. Environ. Sci. Health B 18:65.

48. Nakajima, T. (1963a). Adv. Insect Physiol. 1: 175

49. Nakajima, T. (1971). Bull. World Health Ord. 44:337.

50. Nakajima, T. (1981). In Halogenated Hydrocarbons: Health and Ecological Effecrs. M. A. Q. Khan, ed . Pergmon Press, Elmsford. N.Y., pp. 222-242.. Insect.

51. Nakajima, T. (1983). In Cellular and Moiecular Neurotoxicology, T. Narahashi, ed. Raven Press, New York.

52. Nakajima, T. and Yamasaki, T. (1960). J. Physiol. (London) 151:75.

53. Nicholson, R. A. R. G. Wilson. C Potter. And M. H. Black (1983). In Pesticide Cemistry. J. Miyamoto and P. C. Kearney, eds. Pergamon Pergamon Press. Oxford, pp. 75-78.

54. O'Brien, R. D. (1967). Insecticides: Action and Metabolism. Academic Press, New York, 322 pp.

55. O'Connor, A., R. D. O'Brien, and M. M. Saltpeters (1965). J. Insect Physiol. 11:1351.

56. Pasquier, R. (1947). Bull. Semestr. Off. NATL. Anti-Acridien Algeria 4:5.

57. Pong, S. S., C. C. Wang, and L. C. Fritz (1980). J. Neurochem. Physiol. 4:473.

58. Post, L. C., B. J. de jong, and W. R. Vincent (1974). Pestic. Biochem. Physiol. 4:473.

59. Rahamimoff, R., S. D. Erulkar, E. Alnaes, H. Meiri, S. Rotshenker, and H. Rahamimoff (1976). Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 40:107-116.

60. Rashatwar, S. S., and F. Matsumura (1984). Inhibition of calmodulin by DDT and pyrethrolias and its significance in the expression of phosphodresterase activities. Biochem. Pharmacol., in press.

61. Riemschneider, R., and H. D. Otto (1954). Z. Naturforsch. 9b:95.

62. Saktor, B. (1951). J. Econ. Entomol. 43:838.

63. Shankland, D. L., and M. E. Schroeder (1973). Pestic. Biochem. Physiol. 3:77.

64. Skou, J. C. (1965). Physiol. Reu. 45:597.

65. Slade, R. (1975). Chem. Ind. 1945:314.

66. Soloway, S. B. (1965). Adu. Pest Control Res. 6:855.

67. Sowa, B. A., and E. P. Marks (1975). Insect Biochem. Physiol. 17:287.

68. Stegwee, D., (1959). Nature 184:1253.

69. Telford, N., and F. Matsumura (1970). J. Econ. Entomol. 63:795.

70. Tobias, J. M., and J.J. Kollros (1949). Biol. Bull. 91:247.

71. Uchida, M., T. Fujita, N. Kurihara, and M. Nakajima (1978). In Pesticide Venom Neurotoxicity. D. L., Shankland, R. M. Hollingworth, and T. Smyth, Jr. eds. Plenum Press, New york, p. 133.

72. Wang, C. M., and F. Matsumura(1970). J. Econ. Entomol. 63:1731.

73. Williamson, R. L., and R. L. Metcalf (1967). Science 158:1694.

74. Yamaguchi, I., F. Matsumura, and A. A. Kadous (1979). Pestic. Biochem. Pharmacol. 29:1815.

75. Yamamoto, I., H. Kamimura, R. Yamamoto, S. Sakai, and M. Goda (1962). Agr. Biol. Chem. 26:709.

76. Yu, S. J., and L. C. Terriere (1977). Pestic. Biochem. Physiol. 7:78.

77. Winefordaene, J. D., and H.A. Moye (1965). *Anal Chim. Acta* 32:278.

78. Winter, G. D., and A. Ferrari (1977). Residue Rev. 5:139.

79. Zweig, G., ed, (1963). *Analytical Methods for Pesticides, Plant Growh Regulators, and Food Additives,* Vol. I. Academic Press, New York, 637 pp.

80. Zweig, G. (1964). Charomatog. Rev. 6:110.

81. Zweig, G., ed, (1968). *The Vanishing Zero, the Evoluation of Pesticide Analyses.* Syracuse University Research Corporation, Syracuse, N. Y., 39 pp.

82. Zweig, G. and J. Sherma, eds. (1972). *Handbook of Charomatoraphy. Chemical Rubber Compay Press, Cleveland, Ohio, Vol.* II. P. 237.

الفصل الرابع
تمثيل المبيدات الحشرية فى الحيوانات والنباتات
METABOLISM OF INSECTICIDES BY ANIMALS AND PLANTS

أولاً : الأنواع العامة للأنشطة التمثيلية

ثانياً : العمليات الأولية التمثيلية

ثالثاً : نظم الإرتباط : عمليات التمثيل الثانوية

رابعاً : خصائص التفاعلات التمثيلية لكل مجموعة من المبيدات الحشرية الكيميائية

١- المبيدات الحشرية الهيدروكربونية الكلورونية

٢- التفاعلات التمثيلية المتخصصة للمركبات الفوسفورية العضوية

٣- تمثيل المبيدات الحشرية الكارباماتية

٤- تمثيل المبيدات الحشرية ذات الأصول النباتية وغيرها

خامساً : قائمة المراجع

الفصل الرابع
تمثيل المبيدات الحشرية فى الحيوانات والنباتات
METABOLISM OF INSECTICIDES BY ANIMALS AND PLANTS

أولاً : الأنواع العامة للأنشطة التمثيلية

GENERAL TYPES OF METABOLIC ACTIVITTES

المركبات العضوية التي لا تنتمي إلى أي مجموعة من الدهون- الكربوهيدرات- البروتين- الفيتامين- الستيرويد- أو المعادن تندرج تحت المركبات الغريبة عن الجسم. تستخدم مثل هذه المركبات الغريبة على نطاق واسع بواسطة الإنسان كعقاقير أو مبيدات أو مضافات للغذاء أو الألياف ...إلى آخره. من الأهمية بمكان معرفة مصير هذه المواد الكيميائية داخل جسم الحيوان حيث أن الكائنات الحية غالباً ما تقوم بعملية التخلص من هذه المواد خلال العديد من النظم الميكانيكية الدفاعية.

يجدر الإشارة إلى أن تمثيل جميع المواد العضوية الغريبة Xenobiotics يطلق عليه عملية فقد السمية Detoxification. وفى الواقع طالما أن الكائنات الحية تقوم بتحويل العديد من المركبات إلى مركبات أقل سمية أو منتجات غير ضارة فإن هذا الإصطلاح يبدو ملائماً. وعلى الرغم من ذلك وجد أن الجسم يقوم بتحويل بعض المركبات إلى مواد أكثر سمية وفى هذه الحالة تسمى هذه العملية التنشيط Activation ويستخدم هذا الإصطلاح في الغالب لوصف هذه الحالة. ويعتمد نوع التغير على التركيب الكيميائي للمركب وهناك عوامل أخرى تلعب دوراً في هذا الصدد مثل نوع الحيوان وطريقة المعاملة وطبيعة الغذاء. بعض المركبات شديدة القطبية أو غير الذائبة في كل من الماء والليبيدات لا يتم تمثيلها بواسطة الجسم ويتم إخراجها دون تغيير . وتبعاً لما أشار إليه R. T. Williams عام (١٩٥٩) هناك أربعة أنواع للتغيير الكيميائي يمكن حدوثها وهى: الأكسدة Oxidation- الإختزال Reduction- التحلل المائي Hydrolysis-التخليق Synthesis. يمكن أن تقسم كل مجموعة من هذه التفاعلات إلى عدد من الأنشطة التمثيلية المختلفة ويعتمد ذلك على نوع المادة الداخلة في التفاعل.

أهم مرحلتين فى فقد السمية Detoxification للمركبات الغريبة Xenobiotics هي المظهر الأولى Primary phase والذى يتضمن عمليات الأكسدة والتحلل المائي وغيرها من العمليات الإنزيمية بغرض إنتاج مركبات قطبية نهائية Polar- end products (عملية غير تخليقية Nonsynthetic process) والمظهر الثانوى Secondary phase ينتج مركبات مرتبطة قابلة للذوبان فى الماء(عملية التخليق Synthetic process). فى حالة التمثيل غير التخليقى للمبيدات الحشرية فى الحيوانات هناك ثلاثة أنواع من النظم الإنزيمية السائدة وهى:

١- إنزيمات التحلل المائي Hydrolases: وتؤدى إلى إنفصال أو إنشطار Split مكونات المبيد الحشري خلال التحلل المائي ومن أمثلتها إنزيمات Carboxylesterases- Amidases- Phosphatases--A type esterases (O'Brien عام١٩٦٠).

٢- **إنزيمات** Glutathione S-transferases: **وتتميز بإعتمادها على** Glutathione **المختزل** (GSH) **في تفاعلاتها. من أمثلة ذلك** DDT-dehyrochlorinase (Kearns **عام ١٩٥٦**)، **إنزيمات**-BHC degrading anzymes (Ishida، Daham **عام ١٩٦٥** b-a **و**Clark **وآخرون عام ١٩٦٩**) **وكذا نظام** Methylparathion demethylation system (Fukami، Schishido **عام ١٩٦٦**) **وغيرها من النظم المسببة لفقد الالكيل** Dealkylating systems **وربما نظم فقد الأريل** Dearylating systems

٣- **إنزيمات** Microsomal oxidases: **وتتصف بحاجتها إلى** NADPH **والميكروسومات** Microsomes **والأكسچين خارج الجسم** In vitro **لتحلل المواد الداخلة في التفاعل. أيضاً تتميز بحساسيتها تجاه مشتقات** Methylenedioxy phenyl (**منشطات البيرثرين**) **مثل السيسامكس والببرونيل بيوتكسيد.**

تتضمن معظم المبيدات الحشرية الأقسام التالية:-

١- **مركبات الكلورين العطرية** Chlorine – Containing aromatics

٢- Chlorine – containing cyclic hydro carbons

٣- **إسترات المبيدات الفوسفورية** Organophosphorus esters **وتشمل الثيوإستر** (Thioesters) **وكذا الأميدات** Amidates **والهاليدات** Halides

٤- **إسترات وأوكسيمات الكاربامات** Carbamic esters and oximes

٥- Olefinic, cyclic and heterocyclic natural products

٦- Short alkyl halides (Fumigants).

أيضاً فإن أي من هذه المركبات قد تملك عدد من Heterocyclic،S-and O – Containing alkyl Aromatic compounds **مثل السلاسل الجانبية** Side – chains

تشمل أهم التفاعلات البيوكيميائية المراحل الأولية لتمثيل المبيدات الحشرية كما أشير سابقاً التي تتطلب نظام تأكسدي عام NADPH **وكذا التحلل المائي للإسترات. بالإضافة إلى ذلك فإن تمثيل المركبات التي تحتوى على هالوچينات خاصة (الكلورين) يجب أن تؤخذ في الإعتبار في هذا المجال. سوف يتم إستعراض ميكانيكية الإرتباط** Conjugation mechanism (**التمثيل التخليقى**) **ليعطى صورة عامة عن أنماط النشاط التمثيلي في الأجهزة الحيوية.**

ثانياً: العمليات الأولية التمثيلية PRIMARY METABOLIC PROCESSES

١- الأكسدة خلال النظم الإنزيمية مختلطة الوظيفية

Oxidation Through Mixed Function Oxidase Systems

يشار إلى نظام الأكسدة العام الذي يحتاج إلىNADPH **على أنه نظام إنزيمات الأكسدة مختلطة الوظيفة**Mixed Function oxidase system **أو** MFO **ويوجد في الأجزاء الميكروسومية للعديد من الأنسجة خاصة الكبد** (Gillette **وآخرون عام ١٩٦٩**) **ويتصف هذا النظام بما يلي:**

١.١ يحتاج إلى مركب NADPH كعامل مساعد Cofactor

٢.١ يتضمن نظام نقل إلكتروني مع مادة Cytochrome P $_{450}$

٣.١ له القدرة على أكسدة العديد من أنواع المواد الداخلة في التفاعل والتي لا تتسم بالتخصص.

المكون الأساسي لنظام الأكسدة واسع المدى هى عائلة بروتينات الدم Hemoproteins التي يطلق عليه Cytochrome P $_{450}$. وهو المكون الحقيقى الذى يرتبط بالأكسچين والمواد الداخلة في التفاعل. هناك مكون آخر فى نظام الأوكسيديز وهو NADPH–Cytochrome–c-reductase وهو عبارة عن فلافوبروتين Flavoprotein ثابت يعمل على نقل الإلكترونات من NADPH إلى Cytochrome P $_{450}$.

في الحيوانات الراقية يوجد Cytochrome P $_{450}$ فى الميكروسومات ولو أن بعض الحالات القليلة تشير إلى وجوده في الميتاكوندريا بقشرة الأدرينال (إنزيم Monooxygenase المتخصص الذي يقوم بأكسدة الاستيرويدات). في نظام الأكسدة ترتبط المادة الداخلة فى التفاعل مع الشكل المتأكسد من Cytochrome P$_{450}$ والذي يستقبل إلكترون من إنزيم C-reductase-NADPH –cytochrome حتى يختزل. يجب أن يكون معلوماً أن CO يتفاعل مع الشكل المختزل من Cytochrome P$_{450}$ بحيث يعطى خصائص الإمتصاص بقمة قدرها ٤٥٠nm (Sato،Omura عام ١٩٦٤). من خلال الجزيئات الميكروسومية يتركز نشاط NADPH- Requiring Oxidation فى الشبكة الإندوبلازمية الناعمة وفى بعض الحالات يوجد النشاط في كل من الشبكة الإندوبلازمية الناعمة وغير الناعمة (Fouts،Cram عام ١٩٦٨).

يتكون Cytochrome P$_{450}$ من عدد من بروتينات الدم المتشابهة ويوجد كثير من Cytochrome P $_{450}$ في كبد الثدييات حيث يتم حثه بفعل مادة Phenobarbital أكثر من غيره الذي لا تحدث له عملية حث ومع ذلك فهي تتشابه جميعاً من حيث النوعية. وعلى العكس من ذلك تتمتع مركبات Cytochrome P $_{450}$ التي يتم حثها بفعل 3- methycholanthrene (3-MC) بإختلاف بسيط في إرتباط CO حيث تصل إلى القمة عند حوالي 448nm. وتسمى السيتوكرومات الأخيرة Cytochrome P$_{448}$. تتكون كل مجموعة من السيتوكرومات من عدد من بروتينات الدم وتختلف في تخصص المادة الداخلة في التفاعل في التحضيرات الميكروسومية من الحيوانات التي يتم حثها بمركبات مختلفة مثل مبيدات الآفات.

يتأكد وجود العديد من Cytochrome P$_{450}$ في أن كل مركب يمكن أن يظهر أفضلية مع المواد المختلفة الداخلة فى التفاعل وعليه فإن النظام بوجه عام قد يتعامل مع أنواع مختلفة من المركبات العضوية الغريبة. يسمى كل نظام من Cytochrome P$_{448}$–containing system إنزيم المونو أوكسيچينيز Monooxygenase ويكون العديد من هذه الإنزيمات نظام MFO. تنقسم أنماط الإرتباط مع المواد الداخلة فى التفاعل إلى مجموعتين كبيرتين تبعاً للخصائص الاسبكتروسكوبية لمعقد Cytochrome P$_{448}$ مع مادة التفاعل (Tate ،Hodgson عام ١٩٧٦). نوع الإرتباط الأول Type I binding له قمة تصل إلى 385nm. هذا النمط من الإرتباط يكون سائداً عند إستخدام المركبات الغريبة الكارهة للماء (المحبة للدهون) Hydrophobic كمواد داخله في التفاعل طالما أن الإرتباط يتم في الجزء المحب للدهون Cytochrome P$_{448}$ بعيداً عن Heme – iron center. أما النوع الثاني من الإرتباط والذي

لوحظ مع المواد العضوية التى تحتوى على النيتروچين Organic nitrogen–containing substrates له قمة حول 430nm وحتى 393nm (Hodgson ، Tate عام ١٩٧٦). من المحتمل أن يتضمن هذا النوع من التحول الإرتباط مع Heme–iron. ولو أن هناك إختلافات بسيطة في مدى التحول فإن الخصائص الاسبكتروسكوبية منفردة لا توضح حقيقة الإختلافات الحقيقية في مدى المواد الداخلة في التفاعل مع P_{448} Cytochrome.

ينتقل الإلكترون الأول من NADPH عن طريق NADPH –cytochrome–C- reductase. أما الإلكترون الثانى فهو يأتى من نفس المصدر أو من NADH عن طريق كل من NADH reductase، b_5 Cytochrome.

تتضمن التفاعلات التى يساعد هذا النظام في إتمامها ما يلى:-

١- فقد الأمين Deamination

٢- فقد الميثيل Demethylation

٣- فقد الألكيل Dealkylation

٤- هيدروكسله الحلقة العطرية Aromatic ring hydroxylation

٥- هيدروكسله مجموعة الألكيل والنيتروچين Alkyl and N - hydroxylation

٦- إنشقاق الروابط الإسترية Cleavage of ester bonds

٧- عملية الإيبوكسدة Epoxidation

٨- أكسدة السلفيدات إلى سلفوكسيدات وسلفونات Oxidation of Sulfides to sulfoxides and sulfones

٩- تحول الفوسفوروثيوات إلى فوسفات Conversion of phosphorothioates to phosphates

١٠- تحول الميثيلين داى أوكسى فينيلات إلى كاتيكولات
Conversion of methylenedioxy phenyls to catechols

١١- أكسدة الكحولات والألدهيدات إلى أحماض Oxidation of alcohols and aldehydes to acids

من أهم الخصائص المميزة لنظم الأوكسيديز مختلط الوظيفة هو حساسيتها للكيمائيات التي تحتوى على Methylene dioxyphenyl moiety (MDP). آلية تثبيط MDP هي أساساً عملية تنافسية. على سبيل المثال أوضح Ray عام (١٩٦٧) في الذباب المنزلي أن تثبيط الميكروسومات لعملية هيدروكسلة النفثالين والتي تتم بمركب السيسامكس هي عملية تنافسية بينما يتم تثبيط عملية إيبوكسده الالدرين إلى الديلدرين بتفاعل غير تنافسي وكذا بواسطة تفاعل السيسامكس التنافسي. يبدو أن الفعل التثبيطي لمركبات Methylenedioxyphenyl على نظم الأكسدة الميكروسومية يتصف بالعمومية في جميع الأنواع الحيوانية ولذا فهو يمثل أهمية كبيرة في فهم الأفعال الميكانيكية لهذه النظم المؤكسدة.

أوضح Wilkinson وآخرون عام (١٩٦٦) صرامة ودقة المتطلبات التركيبية لمركبات MDP وهى إحلال ذرة أكسچين بواسطة أي ذرة قابلة للإحلال كما أن ذرة الكبريت تعمل على خفض النشاط إلى حد كبير.

ACTIVE	FAIRLY ACTIVE
R, O, CH_2, O	R, O, CH_2, S

بالنظر إلى إنخفاض قدرة MDP الناتجة من إحلال Methylene hydrogens بواسطة ذرات Deuterium atoms يمكن بشكل عام إعتبار أن الخطوة الأولى لفعل MDP هى تكوين أيون Benzodioxolium وإطلاق الأيدروچين (Hennessy عام ١٩٦٥):

1,3-BENZODIOXOLE	BENZODIOXOLIUM ION
O, CH_2, O	O, CH, O + $H^{\cdot}$

٢- **الإختزال** Reduction

عملية الإختزال أقل شيوعاً من الأكسدة بالنسبة للعمليات الأولية التمثيلية ولكن في بعض المركبات تعتبر تفاعل بيوكيميائى شائع أو عام. تتضمن تفاعلات الإختزال المعروف حدوثها في نظم الحيوانات الراقية ما يلي:-

١.٢ فقد الهالوچين الإختزالى Reductive dehalogenation حيث تستبدل ذرة الهالوچين بواسطة ذرة الايدروچين مثل تحول DDT إلى TDE

٢.٢ إختزال مجاميع النيترو إلى هيدروكسيل أمين والأمينات مثل تحول الباراثيون إلى أمينوباراثيون

٣.٢ إختزال Pentavalent arsenics إلى Trivalent arsenice

٤.٢ تكوين السلفيدات Sulfides من السلفوكسيد Sulfoxide وكذا السلفوكسيدات من السلفونات Sulfones

٥.٢ حدوث عملية N – desmethylation

٦.٢ إختزال الأكسيد Oxide reduction

٧.٢ تكوين رابطة زوجية Double bond من حلقة الإيبوكسى Epoxy ring.

وهناك أنواع أخرى من تفاعلات الإختزال يمكن حدوثها مثل:

× **إختزال الالدهيدات إلى كحولات والكيتونات إلى كحولات ثانوية**

× **تشبع الروابط الزوجية**

× **تكوين** Sulfhydryl **من** Disulfides

ومن الجدير بالذكر أن تفاعلات الإختزال الثلاثة الأخيرة نادرة الحدوث في المبيدات الحشرية.

على وجه العموم يمكن القول أن هناك نوعان من تفاعلات الإختزال يمكن حدوثها في المبيدات الحشرية حيث أن NADPH **(أو** NADH **في بعض الحالات) تبدو غير مستقلة أو مستقلة في التفاعل ولكن الفرق بينهما غير واضح. ربما يكون أفضل مثال على الحالة الأولى هي تفاعل**Nitroreductase **والذي يحول المجاميع النيتروجينية العطرية إلى أمينات مقابلة. يقع هذا النظام في الجزء الذائب الميكروسومى في كبد وكلى الثدييات ويعتمد على كل من** NADPH **أو** NADH **مع وجود** O_2، CO**. يتمثل العامل الثاني في** P_{450} **ولم يتأكد بعد علاقته بالنظام السيتوكرومى. مثال للنظام المستقل من** NADPH **هو تفاعل فقد الكلور المختزل لمركب** DDT (Reductive dechlorination system) **والذي ينتج مركب** TDE(DDD) **كمنتج نهائي سائد. ويمكن أن يحدث هذا التفاعل في غياب النظام الإنزيمي ومن الضروري وجود معقدات** Reduced iron – porphyrin (Miskus **وآخرون عام ١٩٦٥).**

ولو أن النظم الإنزيمية أكثر كفاءة في تحقيق نفس النتيجة النهائية (Walker **عام ١٩٦٩)، حيث وجد إمكانية حدوث تفاعل** Reductive dechlorination reaction **بواسطة تنبيه** NADPH، CO، O_2 **في النظام الميكروسومى الحساس في كبد الحمام موضحاً أن الإختلاف بين نظم** NADPH **المستقلة وغير المستقلة لا يمكن إيضاحها بسهولة.**

يجدر الإشارة إلى أنه لم يتم عزل أو تشخيص نظام إنزيمي واحد مسئول عن الإختزال. حتى في حالة إنزيم MFO **فإن ميكانيكية قدرته على الإختزال لم تبحث بشكل كافي. وعليه يجب أن يكون هناك قدر من الحرص لتوصيف كل تفاعل وربطه بنظام إنزيمي معين. السؤال الهام المطروح هو مدى الربط بين الدراسات خارج وداخل جسم الكائن الحي.**

الملاحظات السابقة تعطى أساس من المعرفة لدراسات مستقبلية. وعموماً أوضحت التفاعلات داخل جسم الكائن In vivo **ظهور نواتج مختزلة مثل** TDE**، الأمينوباراثيون والهبتاكلور من الكلوردان. وفى بعض الحالات مثل** DDT **والتوكسافين فإن تفاعلات الإختزال يبدو أنها تمثل تفاعلات أولية أو تحكم معدل التفاعلات التمثيلية لبدء حدوث سلسلة عمليات التمثيل. وعليه فإنه من المهم الإهتمام المناسب بهذا النوع من التفاعلات التمثيلية.**

٣- عمليات التحلل المائي: تمثيل الإسترات والإيثيرات

Hydrolytic Processes : Metabolism of Esters and Ethers

يندرج العديد من المبيدات الحشرية تحت الإسترات أو الإيثيرات بشكل أو بأخر مثل إسترات الفوسفور Phosphorus esters **وإسترات الكاربامات** Carbamic esters**. بالإضافة إلى ذلك توجد العديد من مجاميع**

الإسترات والإيثيرات فى سلاسل جانبية مختلفة للمبيدات الحشرية مثل الملاثيون والميثوكسى كلور والأبروكارب. تلعب هذه السلاسل الجانبية التي تحتوى على الإسترات دوراً هاماً في تحديد إختلاف حساسية الأنواع للمواد الكيميائية.

تفضل إنزيمات Estarases، Hydrolases مركبات الإستر بإضافة الماء لإنتاج الكحولات أو الأحماض. وهى دائماً لا تحتاج إلى عوامل مساعدة لإتمام فعلها ولكنها غالباً ما يتم تنبيهها من خلال الكاتيونات Divalent cations- كما تلعب درجة pH في وسط التفاعل دوراً هاماً في الغالب حيث أن أيونات H^+، OH^- تظهر تأثير في عملية التحلل المائي

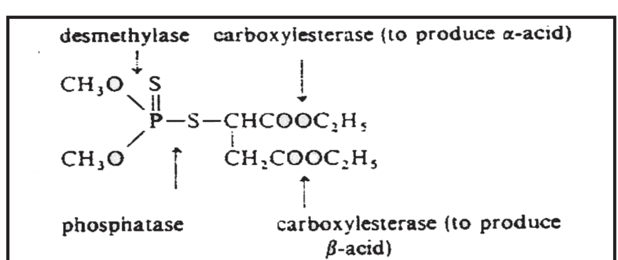
يمكن أن تنقسم إنزيمات Esterases إلى ثلاثة مجاميع هى:-

× A- type esterases وهى مقاومة لفعل المبيدات الفوسفورية العضوية وتستطيع تحللها

× B- type esterases وهى حساسة لتثبيط المركبات الفوسفورية العضوية

× C- type esterases وهى مقاومة لفعل المبيدات الفوسفورية العضوية ولا تستطيع تحللها.

وهناك نوعين من الإستريزات ذات أهمية بالنسبة لتمثيل المبيدات الحشرية الكيميائية هما الكربوكسيل إستريز Carboxyl esterase والفوسفاتيز Phosphatases. النوع الأول يندرج تحت القسم B- type esterases ويسمى أيضاً الاليستريز Aliesterases. ويتم تثبيطها بفعل العديد من المركبات الفوسفورية العضوية أما مجموعة Carboxylesterases فهى تلعب دوراً حيوياً فى تحلل العديد من المركبات الفوسفورية العضوية خاصة الإسترات الكربوكسيلية لمجموعة الفوسفوروثيولات Carboxylic esters of phosphorothiolates والمثال الجيد هو تحلل الملاثيون.



ومن الجدير بالذكر أن إنزيمات Carboxylesterase (أحياناً يشار إليها Carboxyesterase) تعتبر مسئولة عن السمية الإختيارية لهذا المركب حيث تفضل الثدييات عن الحشرات (Krueger، O'Brien عام١٩٥٩) كما تفضل الحشرات المقاومة عن الحساسة (Brown،Matsumura عام١٩٦١). التحضيرات النقية لهذا الإنزيم من كبد الفأر لها خصائص النوع B-type esterase (Braid Main عام ١٩٦٢). وحيث أن هناك العديد من B-type esterase في أي نظام حيواني فإنه من الصعب إستخلاص أى نظم محددة لإنزيمات Carboxylesterases يمكن أن تدخل في تفاعل مبيد حشري ما. ولو أن المبيدات الحشرية الكيميائية التى تحتوى على واحد أو أكثر من إسترات حمض الكاربوكسيلك Carboxylic acid esters يمكن أن تتحلل مائياً بواحد أو أكثر من إستريزات النوع B. وعموماً فإن خصائص المواد الداخلة فى التفاعل مع إنزيمات Carboxylesterases تعتبر واسعة المدى.

ليس من المؤكد الجزم بأن إستريزات النوع B **هى المسئولة عن التحلل المائى لاسترات الكاربامات** Carbamic esters**. يلعب التحلل المائى للكاربامات عموماً دوراً أقل معنوية فى بداية مراحل التحلل أو الإنهيار للمركب. وعموماً من المعروف أن مركبات الكاربامات تظهر توافقاً أو ميلاً عالياً لإنزيمات** Aliesterase **كما تحدث عملية الشفاء البطيئة لإنزيمات** Carbamylated enzymes**. وفى الحقيقة يمكن أن تتحلل الكاربامات كمادة غير جيدة داخلة فى التفاعل مع الإستريزات وتشمل الكولين إستريز. ومن الجدير بالذكر أن الإليستريزات تعمل على التحلل المائى غير الواضح لإسترات الكاربامات.**

هناك بعض أنواع المبيدات الحشرية الكيميائية والتى تبدى حساسية لهجوم التحلل المائي مثل الاميدات والاثيرات والفوسفوروهاليدات والثيوإيثيرات. مبيد Dimethoate **وهو مركب أميدى يحدث له عموماً عملية تمثيل من خلال إنزيمات** Amidases **(**Krueger **وآخرون عام١٩٦٠) ولوأنه من غير المؤكد أن هذا الفعل يكون مصاحب للإستريزات خاصة النوع** B.

من المؤكد أن هناك عدد من إستريزات النوع A **تبدى نشاطاً فى تمثيل إسترات المبيدات الحشرية. فى حالة المبيدات الفوسفورية العضوية فإن هذه الإستريزات تحدث أولاً عملية فسفرة للمواقع الإستراتية. وبالتأكيد إذا حدثت عملية الفسفرة بسهولة نسبية يمكن أن يطلق على هذه الإستريزات بأنها قادرة على التمثيل. وعليه فإن الفوسفاتات الحقيقية والتى تختلف عن الثيوفوسفاتات يجب أن تتحلل من خلال هذا المسار. فى الماضى أطلق على الانزيمات القادرة على تحلل كل من الثيوفوسفاتات والفوسفاتات بأنها إنزيمات الفوسفاتيز** Phosphatases**. ومن الجدير بالذكر أن الفوسفاتات الحقيقية والتى تملك قدرة عالية على التوافق مع الإستريزات تعتبر** Substrates **مفضلة بالنسبة للإستريزات ولو أن دورها فى عملية التحلل المائى للفوسفوروثيونات لم يتضح بعد حيث أنه من المعروف أن الفوسفوروثيونات يتم تحللها بفعل** GSH **أو** NADPH – independent systems **فى الحيوانات.**

أحيانا يشار إلى إنزيم Epoxide hydrolase **كـ** Epoxide hydratase **أو** hydrase **وهو نظام آخر يعمل على التحلل المائى لحلقات الإيبوكسى (**Matsumura،Matthews **عام١٩٦٩). ويبدو هذا النظام مختلف عن الإستريزات العامة فى وجوده أساساً فى الجزء الميكروسومى.**

وعموماً فإن الإيبوكسيدات Epoxide **تتكون نتيجة للنشاط الإنزيمى الخاص بـ** MFO **وتكون غالباً قابلة لإستعادة النشاط** Reactive **مسببة مشاكل طفرية (وتأثيرات سرطانية). وعليه فإنه من المنطقي إفتراض أن إنزيم** Epoxide hydrases **يرتبط إلى حد كبير مع الأنظمة الميكروسومية فى الأنسجة لهدم المواد الغريبة. ويبدو أن هناك على الأقل قسمان واضحان من إنزيمات** Epoxide hydrolases **وهما** Cis،trans **(**Hammock،Mullin **عام١٩٨٢،١٩٨٠). ويفضل الأول التحلل المائي لمركب** trans-B- ethylstyrene oxide **والثاني مركب** Cis- stilbene oxide

هناك أنظمة أخرى للتحلل المائى وهى Lipases، Phosphatases **مثل الفوسفاتيز الحامضى والقاعدى،** ATP ases، Peptidases، Proteinases**. ولم يظهر بعد بشكل قاطع فعلها ضد مشتقات**

المبيدات الحشرية ماعدا بعض الحالات مثل فعل إنزيمات Proteinase **ضد** Bacterial protein toxins **(مثل بكتيريا** *Bacillus thuringiensis*) **وكذا فعل إنزيمات** Peptidase **ضد المضادات الحيوية عديدة الببتيد** Polypeptide antibiotics.

٤- التمثيل بفعل الجلوتاثيون Glutathione – Mediated Metabolism

الجلوتاثيون له دور فى العديد من التفاعلات التمثيلية مع المركبات الغريبة. بالنسبة للمبيدات الحشرية الكيميائية ونواتج تمثيلها من المعروف أيضاً أن نظم الجلوتاثيون تلعب دوراً هاماً فى عمليات تمثيلها. وهناك نظامين واضحين هما: الأول إستخدام الجلوتاثيون كعامل مساعد وفى الثانى يستهلك الجلوتاثيون بالإرتباط المباشر مع المادة الداخلة فى التفاعل على الأقل فى المرحلة الأولى من التفاعل ولا يتم تجديده.

١.٤ الجلوتاثيون كعامل مساعد فى التمثيل Glutathione- Catalyzed Metabolism

تتضمن التفاعلات فى وسط مساعد الإرتباط المباشر مع المادة الداخلة فى التفاعل ولكن الإختلاف الهام هو أن مستويات الجلوتاثيون لا تتغير فى نهاية التفاعل وعلى سبيل المثال إنزيم DDT – dehydrochlorinase (Lipke ، Kearns **عام ١٩٦٠ وكذا** Lipke ، وChalkley **عام ١٩٦٢).**

DDT + GSH → [ ] + Cl^- → DDE + GSH

فى هذا الشكل والذي يمثل إفتراض نظري بحت لم يتم عزل الوسيط الخاص بالتفاعل وعموماً يتم تجديد GSH **فى نهاية كل تفاعل. و يمكن تثبيط هذا النظام الإنزيمي بفعل** p-chloromercuribenzoate **أو** Iodoacetate **وكذا بفعل بعض المواد المنافسة الداخلة في التفاعل مثل** DDD **أو** DDMS، ١-chloro- bis (p-chlorophenyl) ethane. **من المحتمل أن يرتبط المثبط الأول مع مجموعه** SH– **لمركب** GSH **أو الإنزيم أما المثبط الثاني قد ينافس** GSH **حيث يحدث التثبيط عند نفس المستويات بالنسبة لكل من** Iodoacetate **و** GSH **بالإضافة إلى الحقيقة التي تشير إلى إمكانية حدوث العكس بإضافة كميات كبيره من** GSH. **وعليه هناك إمكانية لأن يكون هناك إرتباط لهذا النظام الإنزيمى مع** GSH-alkyltransferase type process **ولو أن مركب** Iodoacetate **دائماً ما يكون مثبط لمجموعة** SH– **كما لا يوجد مثال لتجديد** GSH **من خلال فعل إنزيم** S-alkyltransferase.

٢.٤- جلوتاثيون – س- ترانسفيريز Glutathione S- Transferases

من المتوقع في تفاعل الجلوتاثيون- س- ترنسفيريز إرتباطه بالمادة الداخلة في التفاعل سواء من خلال إحلال جزيء خاضع Labile moiety **أو بالإمساك المباشر بجزيء المادة الداخلة في التفاعل (جدول ٤-١). قام** Boyland، Chasseaud **عام (١٩٦٩) بتقسيم إنزيمات** GSHS-transferases **في الثدييات إلى خمسه نظم إنزيمية. وتتميز هذه النظم بوجودها في أجزاء سائله وتحتاج إلى** GSH.

فى معظم الحالات من المتوقع مرور إرتباط الجلوتاثيون المتكون بتحولات أخرى بحيث ينتج فى النهاية مركبات قابله للإخراج Excretable compounds **مثل أحماض** Mercapturic. **تتضمن عملية التمثيل مركب** Ethylene dibromide **والذى يمثل المظهر العام لهذا التحول.**

بصرف النظر عن المنتجات النهائية للتمثيل فإن العملية الأولى لهذه التفاعلات والتي يتم إتمامها بمساعدة إنزيمات GSH S-transferases **هى تكوين معقدات من الجلوتاثيون (جدول٤-١).ويبدو منهاإختلافاتواضحة فىنشاطإنزيمات** Transferases **فىالحيواناتالثدييه.يبدوترتيب نشاط** Transferase **فى الفأر على النحو التالى: الالكين** Alkene **(٧،٥ مول/دقيقه/جرام/كبد) ثم الالكيل** Alkyl **(٣) ثم الأريل كيل (٢،٣) ثم الإيبوكسيد (٢،١) ثم الأريل(٠،٥). بينما في الحمام فإن الالكيل هو الإنزيم السائد. وفى الجرذان فإن نشاط إنزيم** Alkene transferase **يعتبر عالي للغاية (١٢،٢ مول/دقيقه/جرام/كبد).**

جدول (٤-١) إنزيمات Glutathione S-transferase **المعروفه.**

Enzyme	Substrate	Reaction products
	Type A. GSH replacing labile moiety	
GSH *S*-alkyltransferase	CH_3I	$CH_3SG + H^+ + I^-$
GSH *S*-aralkyltransferase	Benzylchloride	$Ph{\cdot}CH_2SG + H^+ + Cl^-$
GSH *S*-aryltransferase	1,2-Dichloro-4-nitrobenzene	NO_2-(C₆H₃Cl)-SG + H^+ + Cl^-
	Type B. GSH direct addition	
GSH *S*-epoxidetransferase	2,3-Epoxy-propyl-phenylether	$Ph{\cdot}O{\cdot}CH_2CH(SG)CH_2OH$
GSH *S*-alkene(cis-ester) transferase	Diethylmaleate	$C_2H_5O_2CCH(SG){\cdot}CH_2{\cdot}CO_2C_2H_5$

From Boyland and Chasseaud (1969).

يجدر الإشارة إلى أن إنزيم GSH-S-alkyltransferase **يعمل على** O-alkylmoiety **للمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية. قام** Hollingworth **عام (١٩٦٩) بدراسة آليات فقد الميثيل** Demethylation **فى مركبى الميثيل باراأوكسون والفنتروثيون.**

$$(C^{*}H_3O)_2P(O)O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 \xrightarrow[\text{S-alkyltransferase}]{\text{GSH}} (C^{*}H_3O)(HO)P(O)O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 + C^{*}H_3\text{-}SG$$

بناء على النتائج المتحصل عليها من التفاعل خارج الجسم بإستخدام الميثيل باراأوكسون في الفأر لوحظ تكون S- methyl glutathione **مع فقد الميثيل في الميثيل بارا أوكسون. ويمكن تضاد هذا النظام بواسطة مركب** Methyl iodide **وهو مادة تفاعل قياسية تستخدم مع** GSH S- alkyltransferase.**أيضاً إنخفض مستوى الجلوثاثيون في حالة الفئران المعاملة بالفنيتروثيون. يمكن تنشيط هذا النظام**

فقط بإستخدام الجلوتاثيون ولا يمكن تنشيطه بإستخدام Cysteine S-(N- ethylsuccinimido) glutathione ويوجد في الجزء الذائب (الراشح) لكبد الفئران. يتفاعل هذا النظام جيداً مع مركبات Dimethylphosphates ولكنه يتفاعل ببطء مع مشابهاته من Diethyl، Dipropyl. وعليه فإنه يمكن القول أن إنزيم GSH S-alkyltransferase يعمل على فقد مجاميع الميثيل في مركبات Dimethyl phosphates. هناك أمثلة لعمليات فقد الميثيل من خلال الدراسات التي قام بها Fukami، Shishido عام (١٩٦٦) لكل من الميثيل باراثيون والميثيل بارا أوكسون وكذا دراسات Huston وآخرون عام (١٩٦٨) لمشابهات الميثيل لمركب الكلورفينفوس وكذا الدراسات التى قام بها Morello وآخرون عام (١٩٦٨) مع مركب الميفنفوس، Stenersen عام (١٩٦٩) وكل من Miyata، Matsumura عام (١٩٧١) مع مركبي الفامفور، الدايكلورفوس.

أيضاً يعمل إنزيم GSH S-alkyltransferase على التفاعل مع مشتقات المبيدات العطرية ولو أن العلاقة غير واضحة تماماً. من أفضل الأمثلة على تفاعل إنزيم S-alkyltransferase مع مركب الباراثيون حيث من المحتمل تحلله في الذباب المنزلى تبعاً للتفاعلات التالية (Dham عام ١٩٧٠، Oppenoorth وآخرون عام (١٩٧٢)

$$(C_2H_5O)_2\overset{S}{\overset{\|}{P}}{-}O{-}C_6H_4{-}NO_2 \xrightarrow[\text{alkyltransferase}]{GSH} (C_2H_5O)_2\overset{S}{\overset{\|}{P}}OH - GS{-}C_6H_4{-}NO_2$$

يعتبر نظام GSH–stimulated dearylation (القدرة على تنبيه فقد مجموعه الأريل) مع مبيد الديازينون في الذباب المنزلى أكثر وضوحاً. حيث لاحظ كل من Lewis عام (١٩٦٩)، Lewis، Sawicki عام (١٩٧١) زيادة في إنتاج حمض Diethylphosphorothioic acid من الجزء الذائب فى الذباب المنزلى وذلك في وجود GSH. كما وجد Yang وآخرون عام (١٩٧١) في سلالة الذباب المنزلى متعدد المقاومة زيادة في كل من حمض Diethylphosphorothioic acid وكذا حمض Diethylphosphoric acid وهما نواتج من الديازينون بالإضافة إلى مركب GSH. وأخيراً عرف Shishido وآخرون عام (١٩٧٢b) مركب S- (2-isopropyl methyl–6–pyrimidinyl glutathione مع حمض Diethylphosphorothioic acid كناتج تفاعل الديازينون والجزء الراشح من كبد الفأر والجسم الدهنى في الصرصور.

$$(C_2H_5O)_2\overset{S}{\overset{\|}{P}}O{-}(\text{pyrimidinyl}) \xrightarrow{GSH} (C_2H_5O)_2\overset{S}{\overset{\|}{P}}OH + GS{-}(\text{pyrimidinyl})$$

يعتبر النظام متخصص بالنسبة لـ GSH كما أن كل من أكسدة GSH أو إحلال الـ Cysteine ، حمض Thioglycolic acid أو ٢- mercaptoethanol تؤدى إلى التخلص من التأثيرات التنبيهية لـ GSH. من المحتمل

كمثال آخر وجود أنشطة إنزيم S- aryltransferase في النظام الإنزيمى القادر على تمثيل BHC في وجود GSH (Clark وآخرون عام ١٩٦٩). ومن غير المؤكد أن هذه الأنظمة الإنزيمية مطابقة للإنزيمات التى تم تعريفها تحت مجموعة S- aryltransferases.

ثالثاً: نظم الإرتباط: عمليات التمثيل الثانوية

CONJUGATION SYSTEMS: SECONDARY METABOLIC PROCESSES

التفاعلات التخليقية Synthetic reactions التى يطلق على البعض منها عمليات الإرتباط Conjugation تكون محدودة العدد مقارنة بالأنشطة التمثيلية للمركبات الغريبة. يحكم حدوث نشاط التخليق التمثيلى وجود بعض المراكز الرئيسية (مثل OH –) وكذا القدرة البيوكيميائية لنوع الحيوان. على سبيل المثال بعض المركبات التى لا تملك هذه المجموعة قد تكتسبها بعد عملية الأكسدة أو الإختزال. بعض التفاعلات التخليقية قد تكون محدودة في بعض صفوف الحيوان والبعض الآخر يحدث غالباً في جميع الأنواع.

من خلال آليات التخليق- يتم إمداد جزء من الجزيء المخلق بواسطة الحيوان وهذا الجزء يطلق عليه عامل الإرتباط Conjugating agent. حينما تكون جرعة المادة الغريبة منخفضة فقد يأتى عامل الإرتباط من المادة المراد التخلص منها Waste material التى لا يستفيد منها الجسم) أو من الأنسجة دون حدوث ضرر للحيوان. الإعتبار الأكثر أهمية في مثل هذه الأنشطة الخاصة بالإرتباط من خلال الكائن الحى هى أن المادة الغريبة التى غالباً ما تكون غير قطبية وكارهه للماء تصبح قابلة للذوبان فى الماء وعليه يمكن إخراجها أو التخلص منها خلال البراز أو الجهاز البولى.

١- إرتباط الجلوكورونيد أو حمض الجلوكورونك

Glucuronide or Glucuronic acid conjugation

يعتبر تكوين B-Glucuronide من أهم العمليات التخليقية الشائعة التى تحدث في جميع أنواع الحيوانات ولو أنها لا تحدث في الحشرات وقد لا تحدث بشكل واسع في القطط. يحقق كل من Uridine diphosphate glucuronate (UDPGA) وكذا إنزيم B- glucuronic transferase عملية الإرتباط في الثدييات. وفى الحشرات تتكون مركبات B- glucosides بدلاً من مركبات Glucuronides (Smith عام ١٩٦٢). المركبات القادرة على تكوين Glucuronides هى تلك التى تحتوى على مجاميع الهيدروكسيل -الكاربوكسيل- الأمينو أو السلفاهيدرل أو التى تستطيع تكوينها من خلال عملية الأكسدة أو الإختزال أو غيرها من العمليات.

مجاميع الهيدروكسيل في أى مركب قادرة على الإرتباط مع حمض Glucuronic acid في الجسم (مثل-٤ hydroxycarbaryl، Naphthol). مجاميع الكربوكسيل قادرة على الإرتباط مع حمض Glucuronic acid. إتضح أن الإرتباط يحدث مع الأحماض العطرية والأليفاتية حيث تختفى عملية B- oxidation وكذا مع Phenyl- substituted acetic acids (مثل ٢,٦-dichlorobenzonzoic acid). تتمتع مجاميع الأمين الأليفاتية والعطرية بالقدرة على الإرتباط مع Glucuronic acid (مثل Banol، Carbaryl مكونة N- glucuronide). من المحتمل أن تشابه المركبات المتكونة مركبات N-glycosides. مجموعة السلفاهيدرل (SH-) مثل

مشابه مجموعة OH– قادرة أيضاً على الإرتباط بحمض Glucuronic acid داخل الجسم. لوحظ ذلك مع الثيوفينول(C_6H_5SH) والذى يكون Thioglucosiduronic acid.

هناك العديد من المبيدات الحشرية الكيميائية المعروفة بقدرتها على تكوين مركبات Glucuronides. من أهم المجاميع الكيميائية التى تعمل في مسار الإرتباط هى مركبات الكاربامات. على سبيل المثال مركب البانول Banol حيث يتم تمثيل٨٨،٨٪ خلال هذا المسار وكذا الكارباريل بمعدل٨٢،٦٪ والكاربوفيوران بمعدل٩١٪ والميوبال٨٥٪ والموبام٧٨٪.

٢- إرتباط الكبريتات أو تخليق كبريتات الإيثيريل

Sulfate Conjugation or Ethereal Sulfate Synthesis

يعتبر إرتباط الكبريتات Sulfate conjugation تفاعل عام للفينول والنافثول في بعض أنواع الحيوانات والتى تشمل الحشرات ويتكون من خليط من الفينول والكبريتات ليكون إستر لحمض الكبريتيك أوأريل حمض الكبريتيك، $RHSO_4$، أو$RO - SO_2 . OH$. كل منهم قابل للتحلل المائى بسهولة بواسطة الحمض وعليه يمكن تمييزه عن غيره من المواد المرتبطة. هناك أمثلة محدودة لإرتباط الكبريتات في المبيدات الحشرية الكيميائية.

٣- إرتباط الجلايسين أو تخليق حمض الهيبوريك

Glycine Conjugation or Hippuric Acid Synthesis

الإرتباط مع الجلايسين في جسم الحيوان هو تفاعل مجموعة الكربوكسيل فقط. هناك أمثلة محدودة في الحشرات عن إرتباط الجلايسين (Smith عام١٩٦٢). من الشائع ملاحظة ذلك مع الأحماض العطرية. إرتباط الجلايسين مع هذه الأحماض يعرف أحياناً بإسم أحماض Hippuric acids. الأحماض التى تجتاز أو تتحمل إرتباط الجلايسين هى:١- الأحماض العطرية ٢- أحماض الخليك ذات الإستبدالات٣- أحماض الأكريليك ذات الإستبدلات٤- بعض المركبات الطبيعية التى تحتوى على أحماض إستيرويدية.

على سبيل المثال مركب ٢،٤- dimethyl benzoic acid (II) هو أهم ناتج تمثيلى لمبيد Dimethrin (I) ومن المعروف إرتباطه بالجلايسين ليكون ٢،٤- dimethyl hippuric acid (III).

مركب حمض Piperonylic من Piperonal قد يكون مركب مرتبط بالجلايسين

PIPERONYLIC ACID → ITS GLYCINE CONJUGATE

مبيد الحشائش Dichlorobenil (٢,٦–dichlorobenzenethioacetamide) يعطى مركب -٢,٦ dichloro –٣- hydroxybenzoic acid والذى يكون مرتبط Hippurate conjugate (Wit ، Genderen عام ١٩٦٦).

٤- إرتباط السيستين أو تخليق حمض الميركابتوريك

Cystine Conjugation or Mercapturic Acid Synthesis

تعتبر نماذج أو أنواع المركبات التى تحدث إرتباط مع السيستين محدودة العدد. يتضمن تخليق حمض الميركابتوريك إضافة متبقى L- acetyl – cysteyl إلى أى حلقة عطرية (مثل متبقى Bezoyl). في العديد من الحالات يمكن الوصول إلى ذلك بتفاعل أولى مع الجلوتاثيون يليه عملية تحلل مائى ثم عملية أستلة Acetylation. هناك نوع آخر يمكن حدوثه من إرتباط السيستين مع المركبات ذات التوافق العالى مع مجموعة SH. مثل مركبات الزئبق العضوية والهاليدات العضوية.

تكوين حمض الميركبتوريك قد يشمل التفاعلات العامة التالية. بالنسبة للهيدروكربونات العطرية وحمض الميركبتوريك يحدث التكوين بإحلال نواه الأيدروجين بمتبقى Acetylcysteyl

$$R\text{-}C_6H_5 \rightarrow R\text{-}C_6H_4\text{-}SCH_2CH(NHCOCH_3)COOH$$

PHENYLMERCAPTURIC ACID

ومع الهيدروكربونات العطرية الهالوچينية يتكون حمض الميركبتوريك من خلال فقد هالوچين Acetylcysteyl.

BHC → 1,2,4-TRICHLOROBENZENE → 2,4-DICHLOROMERCAPTURIC ACID ($SCH_2CH(NHCOCH_3)COOH$)

ومع النيتروبنزينات الهالوچينية يتكون حمض الميركبتوريك من خلال أى من إحلال الهالوچين كما ذكر سابقاً أو بإحلال مجموعة النيترو (مثل Acetyl cystel denitration).

NO_2–C₆H₄–Cl → NO_2–C₆H₄–$SCH_2CHCOOH$ (NHCOCH₃)

2,3,5,6-TCNB (NO_2, Cl Cl, Cl Cl) → $HOOCCHCH_2S$ (CH_3OCNH) – C₆H(Cl Cl)(Cl Cl)

2,3,5,6-TCNB

MERCAPTURIC ACID

على سبيل المثال فى الأرانب يتحول مركب TCNB– ٢,٣,٥,٦ إلى حمض الميركابتوريك ويتم إخراجه مع السلفات والجلوكورنيد (Bray وآخرون عام ١٩٥٣) . المركبات ذات الصفات الإبادية للحشرات المعروفة بقدرتهاعلى الإرتباط مع السيستين هى BHC (Sims،Grovar عام١٩٦٥) وكذا الإيثلين داى بروميد (Nachtomi وآخرون عام ١٩٦٦).

٥- إرتباط الهستدين واللايسين والجلوتامين Histidine, Lysine and Glutamine Conjugation

من المعروف أن الهيستدين يعمل كعامل مساعد في عمليات تحلل الميثيل بروميد حيث يأخذ مجموعة الميثيل وينتج بروميد غير عضوى:-

HC═CCH₂CH(NH₂)COOH (N, NH, C–H) —MeBr→ HC═CCH₂CH(NH₂)COOH (N–CH₃, N, C–H)

HISTIDINE

3-N-METHYLHISTIDINE

٦- تكوين الجلوكوسيد Glucoside Formation

تتكون الجلوكوسيدات في النبات والحشرات وتشمل هذه العملية الكربوهيدرات. لوحظ تكوين الجلوكوسيد أولاً بواسطة Smith عام (b،١٩٥٥a) في بعض الحشرات من رتب: Orthoptera، Cole optera،Lepidoptera،Hemiptera،Thysanura. تحتاج الصراصير إلى Uridine diphosphate glucose (UDGP) لتكون الجلوكوسيد بينما تحتاج نظم الثدييات إلى Uridine diphosphate (UDPGA) glucuronate لتكوين نفس الإرتباط. في بعض الحالات قد تختلف كثيراً نواتج الإرتباط في أنظمة الحشرات والثدييات. على سبيل المثال من المعروف أن حمض Piperonic acid من مركبات Methylenc dioxyphenyl يكون معقد الجلايسين المرتبط في الثدييات بينما لوحظ في الحشرات أن معظم ناتج الإرتباط هو الجلوكوسيد(Esaac، Casida عامى١٩٦٩،١٩٦٨). كما توجد نظم إرتباط الجلوكوسيد في النبات وعلى سبيل المثال وجد Blinn عام (١٩٦٨) مركبات B-glucosides خلال النواتج التمثيلية من مبيد Abate في أوراق الفول.

SULFONYL DIPHENOL-β-GLUCOSIDE

٧- فقد سمية السيانيد - الثيوسيانات Cyanide –Thiocyanate Detoxification

الجرعات تحت المميتة من حمض الهيدروسيانيك أو السيانيدات غير العضوية قد تتحول إلى ثيوسيانات والتى يتم إخراجها مع البول

$$CN^- \rightarrow CNS^- \rightarrow (RCN \rightarrow RCNS)$$

تتكون الثيوسيانات أيضا من السيانيدات العضوية وتتحول داخل الجسم إلى أيون السيانيد. عملية التحول هذه يمكن الإشارة إليها على أنها عملية فقد سمية حقيقية حيث أن الثيوسيانات أقل سمية من السيانيدات (R.T. Williams عام ١٩٥٩).

٨- عملية إضافة الميثيل Methylation

إضافة الميثيل Methylation هى عملية تمثيلية عادية للأمينات الأحادية والثنائية والثلاثية الطبيعية. على سبيل المثال فإن مجموعة Pyridinyl nitrogen لمركب النيكوتين يمكن أن يحدث لها إضافة لمجموعة الميثيل لتكوين أيون Isomethonium ion والذى يمكن إفرازه في البول (Mckennis وآخرون عام ١٩٦٣، Turnbull وآخرون عام ١٩٦٠):

NICOTINE → (man, dog) → ISOMETHONIUM ION

٩- عملية الأستلة والإرتباط مع Acetylation and Coupling with CoA

عملية الأستلة Acetylation هى أساساً تفاعل الأمينات الغريبة مع تحوير بسيط لعمليات التفاعل الطبيعية على سبيل المثال تحويل الكولين إلى أستيل كولين وأستلة مجموعة SH- للمرافق الإنزيمى A. أستلة الأمينات الغريبة يشار إليها دائماً على أنها تفاعل عام للأمينات العطرية وبعض الأحماض العطرية غير الطبيعية مثل Alpha- amino- Alpha phenyl butyric acid، Phenylcysteine. وهناك حالات لأستلة مجاميع أمينية أخرى. حيث أشار R.T.Williams عام (١٩٥٩) إلى الوجود المحتمل

لمكونات أخرى خاصة بالأستلة التمثيلية لمركبات غريبة مع وجود مجاميع نشطة والمرافق الإنزيمى A □Acyl esters أكثر من وجود Acetyl في الأنسجة. وقد أقترح أن مركب(-2,3- dichloro Dichlone (1,4- naphtoquinone هو عبارة عن معقد من S– –Co A في الوضع ٢ :

DICHLONE $\xrightarrow{CoASH}$ —S—CoA COMPLEX

من المتوقع أن مشتقات حمض Monofluoroacetic تكون مشتقات المرافق الإنزيمى Co A قبل دخولها في دورة TCA لتصبح فلوروسيترات Fluorocitrate :

$$CH_2FCOOH \xrightarrow{CoASH} CH_2FCO{-}S{-}CoA$$

FLUOROACETATE → ACTIVATED —S—CoA FORM

١٠- إرتباطات الجلوتاثيون Glutathione Conjugations

على الرغم من الدور الهام الذى يلعبه الجلوتاثيون في التحولات التمثيلية الهادمة للمبيدات الحشرية ومع ذلك يطلق على هذه العمليات دائماً المرحلة الأولية للتمثيل. السبب في مشكلة التقسيم يرجع إلى أن النواتج النهائية لمثل هذه العمليات ليست مواد مرتبطة بالجلوتاثيون.

السؤال المطروح عن ماهية إرتباط الجلوتاثيون هل هو عملية أولية أو ثانوية يعتبر أمر أكاديمى بحت. تعتمد الرؤية الأولى على الحقيقة التى تشير إلى أن معقدات الجلوتاثيون لا يتم إفرازها بواسطة الحيوانات الكبيرة. أما الرؤية الثانية يمكن الدفاع عنها حيث أن معقدات الجلوتاثيون في النبات مثل الاترازين (Lamoureux وآخرون عام ١٩٦٩) تخزن كمنتجات أقل سمية:

GLUTATHIONE CONJUGATE OF ATRAZINE

نظراً لأهمية هذا النظام في العمليات أو المراحل الأولية تم إستعراض هذه التفصيلات في الأجزاء السابقة.

رابعاً: خصائص التفاعلات التمثيلية لكل مجموعة من المبيدات الحشرية الكيميائية

METABOLIC REACTIONS CHARACTERISTIC OF EACH GROUP OF INSECTICIDAL CHEMICALS

في العرض السابق تم التركيز على النظم الإنزيمية العامة التى تقوم بتمثيل المبيدات الحشرية الكيميائية. يوجد العديد من التفاعلات التمثيلية التى تتميز بالتخصص لكل مجموعة من المبيدات الحشرية.أكثر من هذا فإنه من المفضل دراسة جميع التفاعلات التمثيلية التى تحدث لمركب أو مجموعة من المركبات ذات العلاقة لفهم تتابع ومعنوية كل هذه التفاعلات منفردة. يحكم عمليات التغير التمثيلى للمبيدات الحشرية الكيميائية تبعاً لماهية التمثيل الهدمى أو التنشيطي وكذا بداية التفاعل التى تمثل المرحلة الأهم في تتابع وتسلسل التفاعلات بعد ذلك. على سبيل المثال فإن أكسدة Phosphorothionates إلى Phosphates (أى P = S إلى P =O) أو إيبوكسدة الإلدرين والهبتاكلور إلى الديلدرين والهبتاكلور إيبوكسيد يتم حدوثها جميعاً من خلال النظام الإنزيمى MFO منتجاً مجموعة تفاعلات متخصصة. يمكن أن يحدث نفس هذا النظام الإنزيمى Ring- hydroxylate لمجموعة مختلفة من Phenyl and naphthyl N- methyl carbamates والتى تؤدى إلى حدوث عملية التنشيط أو الهدم لهذه المركبات الكارباماتية. وعموماً فإن تفاعلات المجاميع الكيميائية المتخصصة تساعد على تكوين فكرة عامة عن معنوية الأنشطة التمثيلية.

هناك سبب آخر عن أهمية معرفة التمثيل لكل مجموعة كيميائية متخصصة هو وجود العديد من التفاعلات التمثيلية العامة التى تعمل على أجزاء عامة أو مشابهه من الجزيء.

على سبيل المثال حينما تسبب عملية التمثيل الأولى إنشطار أو إنشقاق Cleavage للمركبات الفوسفورية العضوية فإن التراكيب الفوسفورية المتبقية غالباً ما تكون ذات تركيب جزيئى متشابه مثل أحماض كل من Dimethylphosphoric acid، Dimethylthiophosphoric acid، Diethylphosphoric acid، Diethlthiophosphoric acid. ويعتبر هذا من الأمور الهامة حيث أن معظم الباحثين في هذا المجال لم يقدروا مصير هذه الشظايا الجزيئية الصغيرة طالما أن الجزيء الأصلي دخل في الإنشطار الأولى أو في عملية التحلل Disintegration process.

١- المبيدات الحشرية الهيدروكربونية الكلورونية

Chlorinated Hydrocarbon Insecticides

١.١ عملية فقد الكلور من خلال التحلل المائى Dehydrochlorination

أهم تفاعل يميز المبيدات الحشرية الهيدروكربونية الكلورونية هو فقد الكلور من خلال التحلل المائى Dehydrochlorination. في هذا التفاعل تزال ذرة الكلور من الجزىء الأصلى مع الهيدروچين الموجود في الكربون القريب. ويحتاج هذا النظام إلى GSH كعامل مساعد المنتج النهائى هو مركب أوليفينى Olefinic compound. يوجد نظام فقد الكلور في العديد من أنواع الحشرات والفقاريات ولو أن هذه الأنشطة تبدو ضعيفة في النبات (Klein عام ١٩٧٢).

يمر مركب BHC خلال سلسلة من خطوات فقد الكلور ليعطى في النهاية مواد كلورونية أوليفنية وعطرية. تم دراسة تمثيل مشابهات BHC بتوسع من خلال Standen ،Bradbury عام (١٩٥٥) وكذا Oppenoorth عام (١٩٥٦)، Kearns ،Sternburg عام (١٩٥٦) .

وجد Clark وآخرون عام (١٩٦٩) أن GSH يلعب دوراً هاماً في تحليل BHC في الذباب المنزلى. ويبدو أن PCCH لا يظهر كوسيط في إنتاج Dichlorophenylhydrogen sulfides وعلى العكس من ذلك درس كل من Forgash ،Reed عام (١٩٧٠) المنتجات العضوية الذائبة في الذباب المنزلى ولاحظا وجود مركبات ١,٢,٣- trichlorobenzene and ١,٢,٤ وكذا Isopentachlorocyclohexene. تتكون هذه النواتج التمثيلية خلال عمليات فقد الكلور نتيجة التحلل المائى ولو أن هناك مماثل آخر لا يظهر خلال هذا النظام وهو Pentachlorobenzene.

أحد الملاحظات التى تستحق التنبيه هى أن هذه النظم الخاصة بفقد الكلور نتيجة التحلل المائى مع مشابهات BHC لم تقارن بدقة مع إنزيم DDT- dehydrochlorinase . ومن الجدير بالذكر أن إنزيمات الذباب المنزلى لا تندرج تحت DDT-dehydrochlorinase حيث أن المقاومة تجاه DDT نتيجة هذا الإنزيم لا تمتد دائماً إلى مقاومة BHC لنفس النوع. ومن المحتمل أن يكون هناك أكثر من مادة داخلة في تفاعل الأنظمة المختلفة الخاصة بعملية فقد الكلور نتيجة التحلل المائى مثل TDE وبعض مشابهات السيكلودايين والتوكسافين وعموماً لم تتضح بعد آليات هذا التفاعل. هناك حالة واحدة تشير إلى أن إنزيم Dehydrochlorinase يعمل على مبيد حشرى كيميائى معين غير المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية مثل عملية فقد الكلور نتيجة التحلل المائى لمركبTrichlorfon والتى تنتج مركب Dichlorvos والتى تندرج تحت عملية التنشيط.

٢.١ عملية فقد الكلور نتيجة التحلل المائي والإختزال

Reductive and Hydrolytic Dechlorination

تسمى هذه العملية فقد الكلور بالإختزال Reductive dechlorination وذلك بسبب إحتياجها إلى ذرات هيدروجين لتحل محل الكلور وهو تفاعل شائع في عالم الميكروبات كما أن هذه الطريقة من التحلل يجب أن توزع بشكل واسع فيأنواع النباتات والحيوانات وقد تأكد ذلك بظهورTDE (DDD) منها نتيجة المعاملة بالددت. يبدو أن المسار العام لتحلل DDT في الثدييات على النحو التالى:

DDT → DDD → (DDMU) → DDNU → DDOH → DDA

(حيث تم الإشارة إلى هذه السلسلة من التفاعلات من خلال الدراسات التى قام بها Peterson، Robinson عام ١٩٦٤ وكذا Datta عام١٩٧٠) ويحتاج النظام إلى سلسلة من خطوات فقد الكلور فقط أو فقد الكلور نتيجة التحلل المائى ثم مراحل إضافة الهيدروجين Hydrogenation. وحيث أن DDE مركب عالى الثبات ويشار إليه كمنتج نهائى فإن الخطوة الأولى لفقد الكلور تلعب دوراً هاماً للغاية في تحديد المعدل العام لإنهيار أو تحلل DDT في أى حيوان. بالنسبة للدراسات داخل جسم الحيوان هناك سؤال دائم خاص بدور ميكروبات القناة الهضمية في تكوين DDD من DDT(Peterson ،Robison عام ١٩٦٤) مثل هذا الإحتمال لا يمكن تجاهله.

٣.١ تفاعلات الأكسدة Oxidative Reactions

هناك ثلاثة أنواع أساسية من مهاجمة المبيدات الكلورونية العضوية خلال الأكسدة وهى عملية الإيبوكسدة Epoxidation للرابطة الزوجية وعملية هيدروكسلة Hydroxylation المباشرة أو إحلال ذرات الكلور أو تكوين الالدهيدات والكيتونات والأحماض من الكحولات. الإيبوكسدة عملية شائعة وتحدث مع العديد من مركبات السيكلودايين. أساساً يفترض مهاجمة الروابط الزوجية مثل الالدرين والديلدرين والايزودرين إلى الاندرين والهبتاكلور إلى الهبتاكلور إيبوكسيد.

HEPTACHLOR → HEPTACHLOR EPOXIDE

* The common names for DDT metabolites are not in accordance with the official method of nomenclature, i.e., DDMU stands for 2,2-dichlorodiphenyl-1-monochlorinated unsaturated ethane, DDMS for 2,2-dichlorodiphenyl-1-monochlorinated saturated ethane, and DDNU for 2,2-dichlorodiphenyl-1-nonechlorinated unsaturated ethane.

أوضح Schwemmer وآخرون عام (١٩٧٠) وكذا Lawrence وآخرون عام (١٩٧٠) أن عملية الإيبوكسدة قد تحدث في حلقة الكلوردان المشبعة ومن المحتمل أن تكون خلال مرحلة فقد الهيدروجين Dehydrogenation.

CHLORDANE → POSSIBLE INTERMEDIATE → OXYCHLORDANE

الأمثلة نادرة على حدوث عملية الإيبوكسدة في المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية عدا مركبات السيكلودايين. من المحتمل أن يعطى تكوين حلقة الإيبوكسى Epoxy ring في عملية تمثيل BHC مركبين مختلفين من Trichlorophenol على النحو التالي (Grover، Sims عام ١٩٦٥):

BHC → 1,2,4-TRICHLOROBENZENE → 2,3,5-TRICHLOROPHENOL / 2,4,5-TRICHLOROPHENOL

يمكن أن تحدث عملية الهيدروكسلةHydroxylation على كل من الحلقات العطرية أو ألكيل الكربون. يتم هيدروكسلة DDT في حشرة *Drosophila melanogaster* (Tsukamoto عام١٩٥٩) وفى الصرصور الألمانى*Blattella germanica* (Manzelوآخرون عام١٩٦١) ومن المحتمل أن يكون مركب الديكوفول Dicofol

$$Cl-C_6H_4-CH(CCl_3)-C_6H_4-Cl \xrightarrow{[O]} Cl-C_6H_4-C(OH)(CCl_3)-C_6H_4-Cl$$

DDT → DICOFOL

٤.١ تمثيل المبيدات الهيدروكربونية الكلورونية الأليفاتيه: المدخنات ونواتج التمثيل
Metabolism of Aliphatic Chlorinated Hydrocarbons: Fumigants and Metabolic Fragments

بعض المدخنات ذات السلسلة القصيرة مثل الكلوروفورم والميثيل كلوريد ذات قدرة على التطاير يمكن أن يتخلص الجسم منها دون تغير من خلال هواء الزفير. هناك عدد من المبيدات الحشرية التي تحتوى على الكلور تعطى هالوچينات في الجزيء ولو أن الغالبية التى يتم فيها ذلك ذات أوزان جزيئية كبيرة وعليه لا تتطاير بدرجة كافية لإمكانية التخلص منها خلال عمليات التنفس. فسر Sterner عام (١٩٤٩) هذا الرأي على إعتبار أن سمية هذه المدخنات ترجع إلى عدم تحلل الجزىء أكثر من وجود نواتج تحلل تمثيلية. العديد من هذه المركبات تعتبر ثابتة داخل الجسم وأن النسبة العالية لعدم تغير المادة قد يمكن الشفاء منها غالباً في الحيوانات المعرضة للتسمم. من المتوقع في الأنسجة تكوين العديد من المواد المواد المرتبطة مع بعض الأحماض الأمينية مثل مركب Ethylenedichloride (Morrison، Munro عام ١٩٦٥):

$$ClCH_2CH_2Cl \rightarrow (H_2N)(HOOC)CHCH_2S-CH_2CH_2SCH_2CH(NH_2)(COOH)$$

ETHYLENE DICHLORIDE → S.S -ETHYLENE-BIS-CYSTEINE

التغير التمثيلي المتوقع الذي يحدث في الهيدروكربونات الهالوجينية داخل الجسم هو حدوث تحلل مائي نتيجة فقد الهالوچين Hydrolytic dehalogenation مع أكسدة الهيدروكربونات وأيونات الهالوچين . يحدث هذا التفاعل الإنزيمى في الكبد والكلى والطحال على النحو التالي:

$$RCH_2Cl + H_2O \rightarrow RCH_2OH + Cl^- + H^+$$
$$RCHCl_2 + H_2O \rightarrow RCHO + 2Cl^- + 2H^+$$
$$RCCl_3 + 2H_2O \rightarrow RCOOH + 3Cl^- + 3H^+$$

ومن المتوقع أن المركبات التي تحتوى على البروم Brominated compounds تمر خلال نفس مسار تفاعلات التحلل المائي. يعطى مركب Ethylene dibromide ناتج تمثيل في الجسم هو-٢ Bromoethanol.

الألدهيدات ذات الإستبدال الهالوچينى وكذا الكحولات تكون مركبات أخرى إضافية عند مجموعة الكاربونيل مع مواد الإظهار المحبة للنواة Nucleophilic reagents نظراً لوجود مجاميع هالوچينية جاذبة للإلكترون Electron – attracting halogen groups. وعليه فإن إضافة الماء تعمل على تكوين مركبات Dihydroxy أو Hydrates. يتم تمثيل الألدهيدات المكلورة أساساً من خلال إختزال الكحولات المقابلة كما يتم أكسدتها بصعوبة. ويتم إفرازها على هيئة مركبات Glucuronides للكحولات المقابلة . في حالة Chloral hydrate يكون المسار التمثيلى على النحو التالى:

glucuronic conjugation

$$CCl_3CH(OH)_2 \rightarrow CCl_3CHO \rightarrow CCl_3CH_2OH \rightarrow CCl_3CH_2OC_6H_9O_6$$

$$CCl_3COOH \rightarrow \text{protein bound}$$

$$CH_3CClHCOOH \xleftarrow[\text{dechlorination}]{\text{plants}} CH_3CCl_2COOH \text{ (dalapon)} \xrightarrow{\text{cow}} \text{glycerides}$$

$$CH_3CCl(OH)COOH$$

٥.١ تمثيل المركبات العطرية الهالوجينية

Metabolism of Halogenated Aromatic Compounds

تنتج العديد من المبيدات الحشرية الكيميائية التى تندرج تحت مجموعة المبيدات الفوسفورية العضوية ومجموعة الكاربامات مركبات عطرية كلورونية كنواتج تمثيلية. ومعظم هذه النواتج التمثيلية عبارة عن مركبات Chlorinated benzenes and phenols. تركزت معظم الأبحاث عن تمثيل الهيدروكربونات العطرية الهالوچينية على تكوين أحماض Mercapturic acids والعلاقة مع تمثيل السيستين والكبريت. ولو أنه في العديد من الحالات لا يمثل تكوين حمض Mercapturic تفاعل هام حيث أن المادة الكيميائية يتم تمثيلها أساساً خلال عملية الهيدروكسلة Hydroxylation. تكون مركبات البنزين وحيدة الهالوچين Monohalogen benzenes كميات واضحة من أحماض Mercapturic بينما تكون مركبات tri-, tetra-, penta-, and hexachlorobenzenes كميات قليلة من هذه الأحماض.

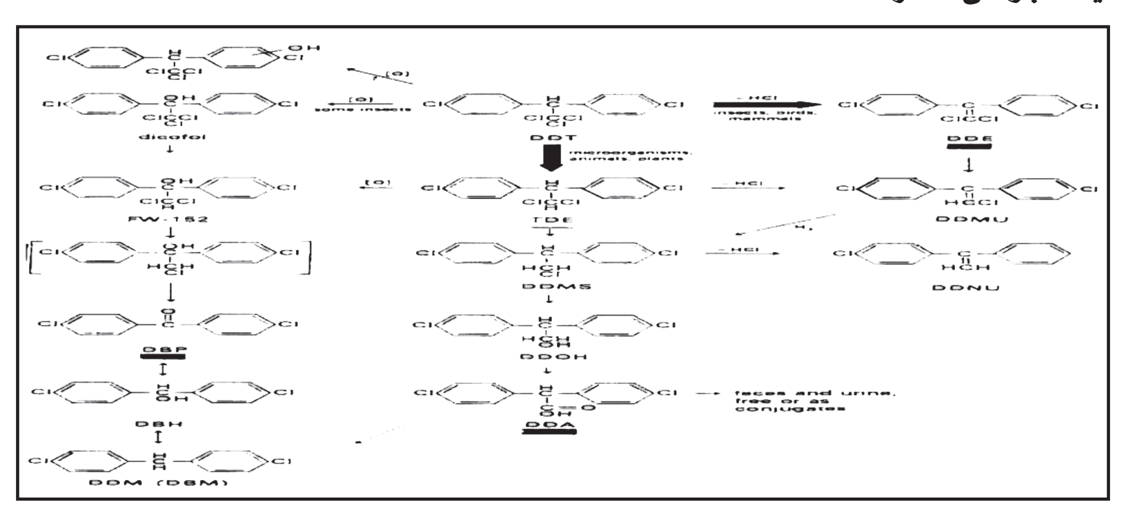
عموماً يتم تمثيل مركبات Halogen- substituted benzenes في جسم الحيوان إلى الفينولات والكاتيكولات وأحماض الميركابتوريك. تعتمد حصيلة هذه النواتج التمثيلية على عدد وتوجيه ذرات الهالوچين وفقاً لنوع الحيوان. مع زيادة عدد ذرات الكلور الإستبدالية ينخفض تكوين أحماض الميركابتوريك والكاتيكول ويتم تمثيل البنزينات عديدة الكلور Polychlorinated benzenes أساساً من خلال عملية الأكسدة إلى Monohydric phenols. البنزينات الكلورونية المرتفعة لا يمكن إمتصاصها في الأجهزة الإخراجية وعليه تتجه نواتج التمثيل الكلية في البول للإنخفاض مع زيادة المحتوى الكلورينى.

على العكس من ذلك فإن مشتقات التولوين الهالوچينية لا تكون أحماض الميركابتوريك حيث يتم تمثيلها من خلال أكسدة مجموعة الميثيل لتكوين أحماض البنزويك الهالوچينية المقابلة Halogenated benzoic acids والتى يتم إخراج جزء منها على هيئة Halogenated hippuric acids.

٦.١ تمثيل الددت DDT Metabolism

يبدو المسار الدائم لتمثيل DDT في الحشرات من خلال DDE (شكل٤-٢). ولو أن هناك بعض المسارات الإضافية مع أكثر من سبعة من نواتج التمثيل بالإضافة إلى DDE.

لاحظ Sternburg وآخرون عام (١٩٥٠) أن الذباب المنزلى المقاوم للددت يعمل على هدم DDT أساساً إلى مماثل ليس له تأثير إبادى على الحشرات وهو DDE. يبدو أن القدرة على تغير إمتصاص DDT إلى DDE هو العامل الرئيسى في حياة الذباب المنزلى المعرض للتسمم. يختلف معدل عملية فقد الهالوچين Dehydrohalogenation لمركب DDT إلى DDE بشكل واسع خلال سلالات الذباب حيث وجدت نواتج تمثيلية لمركب DDT غير معروفة في الذباب المنزلى. وقد وجد Kimura، Brown عام (١٩٦٤) أن سلالات بعوض الأيبدس *Aedes aegypti* المقاوم للددت ينتج مركب DDE من DDT بكمية أكبر من الأفراد الحساسة.



شكل (٤-٢) النظام العام لتمثيل الددت في الحيوانات والنباتات.

فى العديد من الدراسات لا يمكن حساب كميات الددت المعاملة على أنها DDT. مركب DDE أو غيره من نواتج التمثيل تنتج تفاعل يطلق عليه Schechter-Haller reaction. قام Butts وآخرون عام (١٩٥٣) بحقن ^{14}C-DDT المشعع فى الصرصور الأمريكي. تحول أكثر من ٥٥٪ من DDT الكلى المحقون إلى ناتج تمثيلى غير معروف وأوضح المستخلص المائى وجود ٤٣٪ فى المظهر المائى Aqueous phase ولم يتم إستخلاصه بالإيثير إلا بعد المعاملة بحمض الكبريتيك مما يظهر أن هذا الناتج التمثيلى هو ماده إرتباط بين مشتق DDT والكربوهيدرات. لم يتضح من هذه الدراسات التخلص من أو إخراج $^{14}Co_2$.

توضح الدراسات عن تمثيل DDT فى الفئران أن مركب DDD هو مركب وسطى (Datta وآخرون عام ١٩٦٤). إقترح وجود المركب الفينولى ضمن نواتج التمثيل بواسطة Morello عام (١٩٦٥). ويبدو من الدراسات المختلفة أن DDA هو الناتج النهائى الغالب للددت فى الفأر.

بالنسبة للحياة البرية Wildlife لوحظ وجود مستويات من DDE فى الأنواع المختلفة من الطيور البرية ويبدو أن DDE هو واحد من أهم الأنشطة البيوكيميائية لمركب DDT. وجد Bailey وآخرون عام (١٩٦٩) فى الحمام من نوع ***Columba liva*** أن DDE قد تم إنتاجه منDDT بكميات كبيرة نسبياً. كما وجد أن DDE لا يتم تمثيله فى هذا الطائر بينما يعطى DDD (TDE) كميات صغيره من DDE ثم يتم تمثيله بسرعة إلى DDMU. وعليه تبدو عملية نشاط فقد الكلور نتيجة التحلل المائى فى هذا النوع قويه. العامل المحدد هو التحلل المستقبلى إلىDDMU والذى يحتاج إلى مراحل خاصه بعملية Hydrogenation. وقد تم إستنتاج أن منتج التحلل النهائى لمركب DDMU هو DDM (DBM) والذى قد يكون أيضاً DDMU مع طول فترة التعريض للضوء. على الجانب الآخر وجد Abou-Donia، Menzel عام (١٩٦٨) مركباتDDE، DDD، DDMU، DDMS، DDNU، DDOH، DDA، DDM، DBD فى الدجاج المعامل بمركب DDT فى طور البيضة أو بعد الفقس. أيضاً تم تعريف نفس نواتج التمثيل عند إستبدال p, p' –DDD بدلاً من DDT موضحاً أن المسار التمثيلى الرئيسى هو خلال هذا المركب. معاملة الدجاج بمركب DDE يعطى كميات صغيره من DBP كمنتج تمثيلى.

من الجدير بالذكر أن الأسماك لا تملك آليات فعالة لهدم السمية ويقال أن تمثيل مستويات منخفضة منDDT فى بعض أنواع الأسماك المحدودة يرجع إلى الفعل الميكروبى. ولو أنWedemyer عام (١٩٦٨) لاحظ أن كبد سمك السلمون المرقط يحولDDT إلى DDE مما يدل على وجود بعض الأنشطة داخل جسم سمك السلمون قادرة على إحداث هذا التأثير. قام Cherrington وآخرون عام (١٩٦٩) بدراسة تحللDDT خارج الجسم في محتوى القناة الهضمية لسمك السلمون الأطلنطي ولاحظ وجود مركبيDDE،DDD. في هذه المرحلة يبدو أن تمثيلDDT في الأسماك أمر غير شائع وقد يرجع في جزء منه إلى النشاط الميكروبي. وعموماً فقد تم التعرف على عدد محدود من نواتج التمثيل في الأسماك.

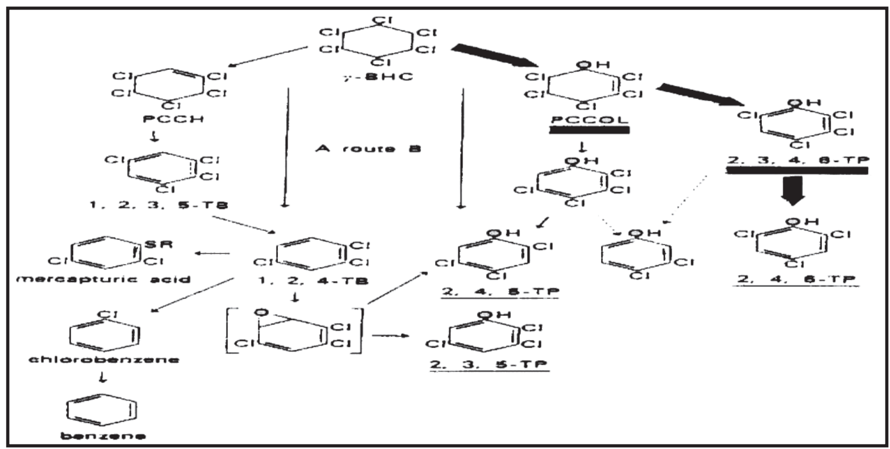
١-٧- تمثيل الميثوكسى كلور Methoxychlor Metabolism

يعتبر مركب الميثوكسى كلور مبيد حشري آمن نسبياً نظراً لسرعة إنهياره في جسم الثدييات وعدم ميله للتراكم فى الدهن أو إخراجه مع اللبن. لا يتم إفراز الميثوكسى كلور فى البول سواء فى صورته الأصليه أو فى صورة مشتق من حمض الخليك حيث وجد فى البراز. قام Kapoor وآخرون عام (١٩٧٠) بدراسة تمثيل DDT والميثوكسى كلور والميثيوكلور Methiochlor فى الجرذان والحشرات وفى نموذج نظام بيئى ووجد أن نظام التمثيل فى المركبين الأخيرين يختلف عن DDT حيث يلعب الإستبدال على الوضع بارا دوراً كبيراً فى هذا الإتجاه. ويتضح النمط العام فى شكل (٤-٣) مركب الميثوكسى كلور بطىء في فقد الكلور نتيجة التحلل المائى في وسط قلوى منتجاً مركب ٢,٢-bis (p-methoxyphenyl) -١,١- dichloroethylene . يمتد هذا التفاعل ببطء أكثر من DDT. وعموماً فإن المعادن الثقيلة تعمل كعامل مساعد في هذا التفاعل.

شكل (٤-٣) النمط التمثيلى لمركبى الميثوكسى كلور، الميثيوكلور فى كل من الجرذان والذباب المنزلى وفى نموذج لنظام بيئى(عن Kapoor وآخرون عام ١٩٧٠)

٨.١ تمثيل الجامكسان Metabolism of BHC

بالنسبة للثدييات هناك مدرستان فى تمثيل BHC. المجموعة الأولى تتبع الخط النمطى فى التفكير والذى يشير إلى أن الجاما BHC يكون أولاً الجاما PCCH والذى يمر بسلسلة من التغيرات (شكل٤-٤). أما المجموعة الثانية توضح أن الجاما PCCH لا يمثل ناتج وسطى حيث تتم مباشرة عملية هيدروكسلة الجاما BHC بنظام فعال لانتاج مجموعة من الكلورفينولات.



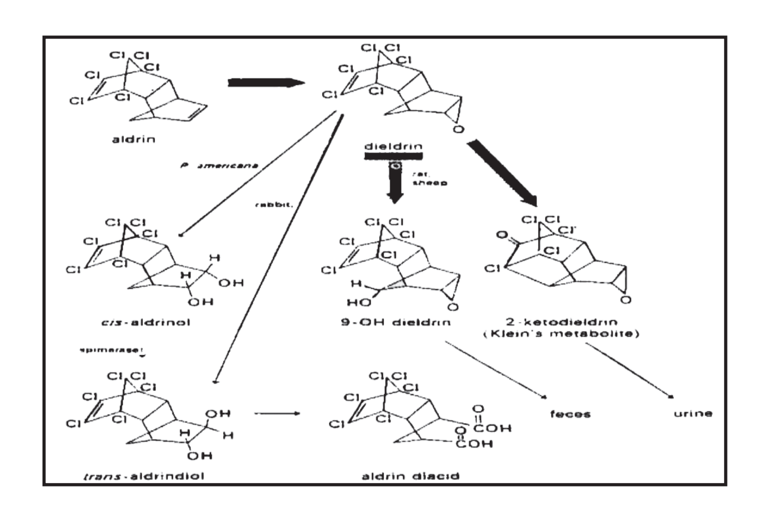
شكل (٤-٤) الأنماط التمثيلية لمركب الجاما BHC فى الفأر

فى حالة مركب الجاما BCH ليس من المؤكد وجود مسار للجاما PCCH. حيث قام كل من Chadwick، Freal عام (١٩٧٢a) بدراسة نواتج تمثيل الجاما BHC فى البول ولاحظ عدم وجود كل من PCCH أو Chlorinated benzenes. وجد فى الجزء المتعادل من البول كمية كبيرة من PCCOL وفى الجزء الحامضى أمكن التعرف على بعض الفينولات الكلورونية. وعموماً يمكن القول أن PCCOL هو ناتج التمثيل الوسطى من الجاما BHC.

بالنسبة للحشرات أشار Oppenoorth عام (١٩٥٤) أن الذباب المنزلى يقوم بتمثيل الجاما BHC كما أن الذباب المقاوم يعمل على تحليله وهدمه بصورة أسرع من الأفراد الحساسة. وفى دراسات أخرى على مصير ^{14}C- y-BHC فى الذباب المنزلى وجد كل من Pentachlorocyclohexane، وبعض نواتج التمثيل القابلة للذوبان فى الماء.

٩.١ تمثيل الالدرين والديلدرين Aldrin and Dieldrin Metaloolism

أوضحت العديد من الدراسات تحول الألدرين إلى مشابه إيبوكسيدى هو الديلدرين فى الثدييات وبفعل الكائنات الحية فى التربة والنباتات والحشرات. على سبيل المثال أشار Harrison ،Brooks عام (١٩٦٣) وكذا Giannotti عام (١٩٥٨) أن الذباب المنزلى والصرصور الأمريكى يعملان على إيبوكسدة مركب الأزودرين إلى الإندرين. كما لاحظ كل من Terriere ،Wong عام (١٩٦٥) حدوث عملية إيبوكسدة Epoxidation لمركبات الالدرين والأزودرين والهبتاكلور فى ميكروسومات كبد الفأر. أكثر من هذا وجد أن إناث الفئران تستطيع تحويل هذه المركبات بسرعة أقل من الذكور. ولو أن مخلوط الألدرين والديلدرين يعتبر أكثر ثباتاً فى الحيوانات إلا أن أنواع الثدييات بوجه خاص تعمل على تحليله بسرعة أكبر إلى حد ما (شكل٤-٥).



شكل (٤-٥) تمثيل الألدرين والديلدرين في الحيوانات

قام كل من Korte ، Arent عام (١٩٦٥) وكذا Ludwig ، Korte عام (١٩٦٥) بعزل نواتج تمثيل من الديلدرين وتم تعريف أكثرها سيادة وهو عبارة عن واحد من مشابهات مركب -٦,٧- trans dihydroxydihydroaldrin. تم إختبار هذا المركب داخل الجسم ووجد أن له سمية حادة فمية للثدييات تبلغ حوالى١/١٢ إلى١/٦ من الديلدرين. بعد المعاملة عبر الوريد لهذا الناتج التمثيلى في الفأر لوحظ وجود مركب له ميل أكثر في حبه للماء.

ولو أن هناك مجموعة من الدراسات التى توضح وجود نواتج محبة للماء من الديلدرين في بول وبراز الفئران وبعض أنواع الثدييات إلا أنه لم يتم عزلها وتعريفها حتى عام١٩٦٨. حيث تمكن

Richardson وآخرون عام (١٩٦٨) وكذا Damico وآخرون عام (١٩٦٨) من تعريف الناتج التمثيلى الشائع في البول وهو Ketodieldrin-٢ وقد أكد كل من Matsumura،Matthews عام (١٩٦٩) هذا التعريف. ولو أن Richardson وآخرون عام (١٩٦٨) إفترضوا أن المنتج التمثيلى الشائع في البراز لمركب الديلدرين هو ٤a-or٥-hydroxydieldrin.

وأخيراً أستنتج Feil وآخرون عام (١٩٧٠) أنه مركب ٩-hydroxydieldrin .فى حالة الفأر فإن عملية إخراج ٩-OH dieldrin في البراز تعتبر أكثر أهمية من المسار عبر البول (Matthews وآخرون عام١٩٧١).

وفى حالة الحشرات وجد Nelson، Matsumura عام (١٩٧٣) مركبين على الأقل من Monohydroxylated dieldrins في أنسجة الذباب المنزلى المعامل بالديلدرين أحدهم يسلك تماماً مسلك ٩-OH dieldrin في النظم الكروماتوجرافية المختلفة. في حالة الصرصور الألمانى أتضح أن الناتج التمثيلى الشائع هو trans-aldrindiol كما يوجد مركبين آخرين تحت مجموعة Monohydroxydieldrins. لا يعتبر الناتج التمثيلى الشائع هو ٩-OH dieldrin طالما لا يتم أكسدته إلى كيتون بواسطة عملية الأكسدة لمركب ٩-OH dieldrin. ويتضح أن الناتج التمثيلى قد يكون عبارة عن ٤a-or٥-hydroxydieldrin. وفى الصرصور الأمريكي يتمثل الناتج التمثيلى الشائع في مركب Cis- aldrindiol.

١٠.١ تمثيل الازودرين والاندرين Isodrin and Endrin Metabolisn

كما في الالدرين يتم تحول الازودرين عن طريق التمثيل إلى الإندرين (Brooks، Harrison عام ١٩٦٣) ونظراً لعدم الأهمية الإقتصادية للأزودرين تم دراسة مركب الإندرين تفصيلياً.

في حالة تمثيل الإندرين في الثدييات ينصب الخلاف الرئيسى حول ماإذا كان Ketoendrin هو ناتج التمثيل الرئيسى للإندرين. وعموماً فإن مركب Ketoendrin هو منتج مشابه بفعل الحرارة لمركب الإندرين (Phillips وآخرون عام ١٩٦٢) ويتكون نتيجة الفعل الميكروبى. قرر Klein وآخرون عام (١٩٦٨) أن مركب Ketoendrin هو الناتج التمثيلى وعلى العكس من ذلك لم ينجح Richardson عام (١٩٦٥) بإستخدام نظم الفصل الكروماتوجرافى الغازى في إكتشافه في أنسجة الفئران المغذاه على الإندرين.

تمكن Baldwin وآخرون عام (١٩٧٠) من عزل مركبين رئيسين كنواتج تمثيل في البراز وواحد في بول الفئران المغذاه على الإندرين (شكل٤-٦).وأوضحت طرق التحليل بالأشعة تحت الحمراء والرنين المغناطيسى أن المنتج التمثيلى الرئيسى فى البراز هو ٩-OH endrin والذى يتم أكسدته إلى ٩- Ketoendrin وهو الناتج التمثيلى الرئيسى في البول. ويبدو أن نواتج التمثيل الأخرى في البراز عبارة عن هيدروكسلة الإندرين عند ذرة الكربون. ولو أن هناك دراسات عن التمثيل في الحشرات إلا أن الصورة غير واضحة للقطع بهذه النواتج بنفس كيفية النتائج المتحصل عليها في الثدييات.

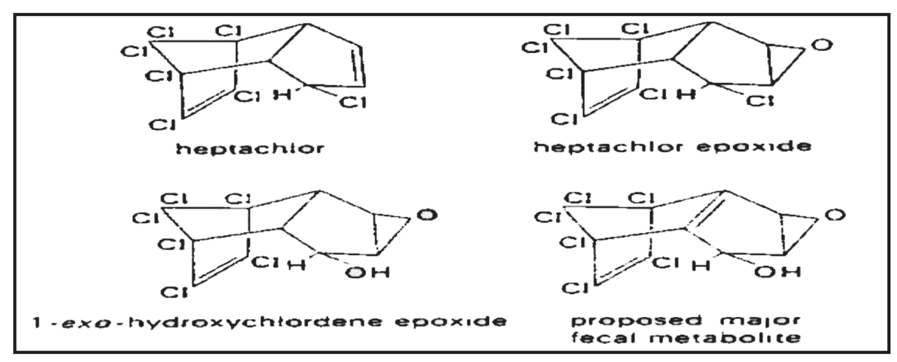
شكل (٤-٦) تمثيل الأندرين في الفأر مستخلصة من النتائج التى تم التوصل من خلال الدراسات التى قام بها Baldwin وآخرون عام ١٩٧٠

١١.١ تمثيل الهبتاكلور والكلوردان Metabolism of Heptachlor and Chlordane

يتم تمثيل الهبتاكلور إلى إيبوكسيد الهبتاكلور في الثدييات والحشرات والنباتات والكائنات الدقيقة في التربة. عند تغذية الأبقار على نباتات علفية معاملة بالهبتاكلور لوحظ وجود الهبتاكلور إيبوكسيد فقط في أنسجة الجسم واللبن (Rusoff وآخرون عام ١٩٦٣). كما لاحظ كل من Terriere، Wong عام (١٩٦٥) حدوث عملية إيبوكسدة لمركب الهبتاكلور في الجزء الميكرسومى بكبد الفأر. كما قام Klein وآخرون عام (١٩٦٨) بحقن الفئران والأرانب بمركب الهبتاكلور ولوحظ وجود الإيبوكسيد وغيره من المركبات المحبة للماء. تم مقارنة هذا المركب المحب للماء مع مركب ١-exo- hydroxychlordane epoxide بطرق الفصل الكروماتوجرافى الرقيق والورقى والغازى ولوحظ تطابقهما معاً.

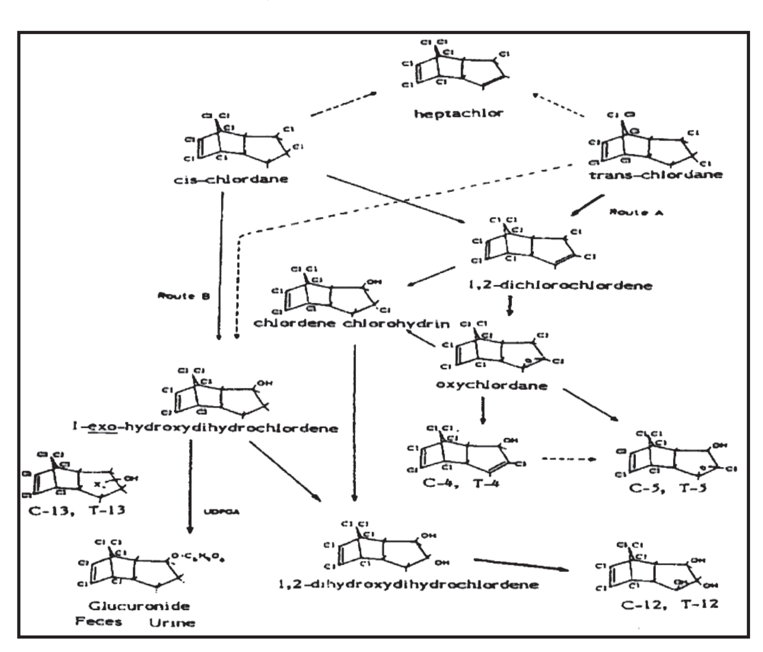
قام كل من Matsumura، Nelson عام (١٩٧١) بتغذية الفئران على مركب الهبتاكلور إيبوكسيد وتم جمع ناتج تمثيلى محب للماء من البراز. إلا أنهما لاحظا وجود بعض الإختلافات في السلوك عند الفصل الكروماتوجرافى الرقيق عن مركب ١-exo- hydroxychlordane epoxide. ومن خلال الفصل بالرنين المغناطيسى والأشعة تحت الحمراء.

إتضح أن ناتج التمثيل يحتوى على رابطة زوجية زيادة عن المركب المرجعى. وقد تم إفتراض التركيب الموضح في شكل (٤-٧) على إعتبار أنه المنتج الشائع أو العام.



شكل (٤-٧) المشابهات التمثيلية للهبتاكلور عن Matsumura ، Nelson عام ١٩٧١

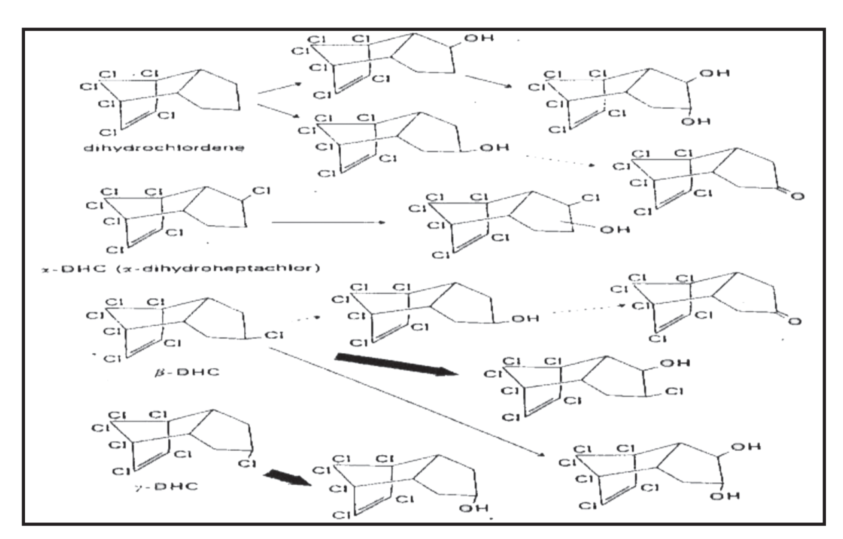
ربما يكون الإكتشاف القاطع في تمثيل الكلوردان هو إمكانية تمثيل كل من ألفا وبيتا كلوردان عن طريق الأكسدة لتكوين الأوكسى كلوردان(Matsumura،Tashiro عام١٩٧٧) (شكل٤-٨). ويحتاج مثل هذا التحويل إلى تفاعل فقد الهالوچين كمرحلة أولى Dehydrogenation. وقد وجد كل من Blau ،Street عام (١٩٧٢) مركب وسطى من خلال تحضين مركب الألفا كلوردان في وجود NAD في مستخلص متجانس لكبد الفأر من كلا الجنسين. وقد تمكنا من إستنتاج أن تفاعل فقد الهالوچين هو العامل المحدد وأنه من الأسهل فقد الهالوچين في trans- chlordane عن Cis- chlordane وكانت المحصلة النهائية هى تراكم أعلى من مركب Oxychlordane في دهن الفأر المغذى على trans- chlordane مقارنة بـ Cis-chlordane. قام Polen وآخرون عام١٩٧١ بدراسة كيميائية لخصائص Oxychlordane في الحيوانات (الخنازير) المغذاه على trans- chlordane أكثر من مثيلتها المغذاه على Cis- chlordane. تسلك النسبة بين Oxychlordane/ trans-chlordane نفس الترتيب من١٠-٢٠ في الفأر (Polen وآخرون عام ١٩٧١).



شكل (٤-٨) المسار التمثيلى لمشابهات الكلوردان . الخطوط المصمتة توضح المسارات النشطة والخطوط المتقطعة توضح المسارات التمثيلية الضعيفة . كلما زاد سمك الخطوط كلما دل ذلك على زيادة في النشاط التمثيلى (عن Matsumura ، Tashiro عام ١٩٧٧).

هناك مسار رئيسى لمركب Cis-chlordane ويتضمن أكثر من تفاعل هيدروكسله مباشر ليكون ١-exo-hydroxy، ١,٢- trans- dihydroxydiydrochlordene (شكل٤-٩). بإستخدام النظام الميكروسومى لكبد الفأر أستنتج Brimfield وآخرون عام (١٩٧٨) أن مركب Oxychlordane لا يتم تمثيله بعد ذلك. قد تحتاج هذه النقطة إلى دراسات أكثر حيث أن طبيعة هذه المتبقيات عالية الثبات. ولو أن إختبار تركيب ١-exo-hydroxy-٢-endo-chloro-٢,٣-exo-epoxychlordane المعزول بواسطة Matsumura،Tashiro عام (١٩٧٧) من كل من Cis-and trans- chlordane بعد معاملتهما للفأر داخل الجسم أوضحت تمثيل Oxychlordene داخل الجسم. وفى الواقع تمكن Matsumura ،Beeman عام (١٩٨٠) من تأكيد التحول التمثيلى لمركب Oxychlordene فى

الراشح الخام لتحضيرات كل من كبد الفأر والجسم الدهنى للصرصور الأمريكي. كما قام Feroz، Khan عام (١٩٧٩) بدراسة تمثيل Cis-chlordane فى الصرصور الأمريكى وأشارا إلى تشابه النمط التمثيلى لما هو موجود في أنواع الثدييات من خلال سلسلة من عمليات الأكسدة. والجدير بالذكر ملاحظة إخراج Oxychlordane في الصرصور الأمريكى على العكس من الفأر الذى يقوم بتخزينه.



شكل (٤-٩) تمثيل Dihydrochlordenes في التحضيرات الميكرسومية لكل من الخنزير والذباب المنزلى في وجود NADPH .

١٢.١ تمثيل الاندوسلفان Endosulfan Metabolism

قام Barnes، Ware عام (١٩٦٥) بدراسة تمثيل الاندوسلفان المشع في الذباب المنزلى وتمكنا من تعريف Endosulfan sulfate كناتج تمثيلى مؤكسد. كما أشار أيضاً Cassil، Drummond عام (١٩٦٥) إلى تكوين كبريتات الاندوسلفان في أوراق نباتات السبانخ والسلق والبرسيم وفى المجموع الخضرى للأشجار. كما لاحظ Ware عام (١٩٦٧) أن الاندوسلفان يشبه كل من الهبتاكلور والالدرين في حدوث عملية الأكسدة لتكوين ناتج تمثيلى أولى هو كبريتات الاندوسلفان. هذا النظام التأكسدى يوجد بشكل شائع في البيئة. حيث وجد Deema وآخرون عام (١٩٦٦) المنتج التمثيلى الرئيسى للاندوسلفان في الجرذان وهو عبارة عن Endosulfon sulfate والذى يخزن في الدهن ويتم إخراجه مع البراز. كما لوحظ وجود ناتج تمثيلى آخر في البول ويبدو أنه مركب Endosulfon diol. هذا الناتج يتم إخراجه في الجرذان عند معاملتها بالاندوسلفان على هيئة Sulfate أو diol أو ether وهو عموماً أهم ناتج تمثيلى في البول.

على العكس من ذلك وجد في الفئران أن أهم ناتج تمثيلى في البراز والبول هو Endosulfan hydroxyether، Lactone. ويبدو أن هذه المركبات قابلة للتحول كخطوة وسطية (Schuphan وآخرون عام١٩٦٨). كما يتم إخراج كل من Endosulfan hydroxyether، Lactone في الفئران عند معاملتها بكل من Endosulfan ether، diol (شكل٤-١٠) مما يوضح أن جميع هذه المركبات الأربعة قابلة للتحول مع الأخذ في الإعتبار أن كل من Lactone، Hydroxyether هما أفضل التراكيب.

شكل (٤-١٠) مصير تمثيل الاندوسلفان في الفئران والجرذان والحشرات

٢- التفاعلات التمثيلية المتخصصة للمركبات الفوسفورية العضوية

Metabolic Reactions Specific of Organophosphates

١.٢ التفاعلات العامة General Reactions

تحدث التفاعلات التالية عند تمثيل المركبات الفوسفورية العضوية. التفاعلات من ١-٥ هي تغيرات تأكسدية من خلال فعل إنزيم Mixed Function Oxidase والتفاعل رقم ٦ يندرج تحت ما يسمى Isomerization. أى من هذه التفاعلات حتى التفاعل رقم١١ يمكن أن ينتج أكثر من مادة اكثر سمية من المبيدات الحشرية الأصلية (التنشيط Activation) وفيما يلى هذه التفاعلات

١.١.٢: تحول مركبات الفوسفوروثيونات إلى فوسفاتات

$$(RO)_3P(S) \xrightarrow{-O:} (RO)_3P(O) + SO_4^{2-}$$

في معظم المركبات يوجد مجموعتان من R تتصف بالتماثل وعليه فإن التركيب يمكن تمثيله كما يلى $(RO)_2$ PSOR والذى يساعد على إتمام هذا التفاعل هو MFO. هذه العملية يطلق عليها غالباً عملية فقد الكبريت Desulforoation. مثال لهذا التحول في مركب الباراثيون الذى يتحول إلى البارأوكسون(Dahm،Nakatsugawa عام١٩٦٥).

٢.١.٢: عملية Oxidative demethylation **لمركبات** N-methylated phosphoramides $(R_3N)_3$ PO مثل مشتقات Phosphorodiamic acid $(R_2N)_2$ PO.OR ومركبات Phosphorodiamic halides وهى $(R_2N)_2$ PO. X حيث أن X يمثل الهالوجين أو غيره.

alkylamides, $R_1NR_2R_3$:

$$-P(O)N(CH_3)(CH_3) \rightarrow -P(O)N(CH_2OH)(CH_3) \rightarrow -P(O)N(H)(CH_3)$$
$$\rightarrow P(O)N(H)(CH_2OH) \rightarrow -P(O)N(H)(H)$$

هذه التفاعلات الخاصة بـ N- dealkylation تتم أيضاً بواسطة إنزيمات MFO في النباتات والحيوانات. أمثلة على ذلك في تمثيل مركب الشردان Schradan (O'Brien عام ١٩٦٠) ومركب البيدرين Bidrin(Menzer ، Casida عام ١٩٦٥) والفوسفاميدون Phosphamidon (Bull وآخرون عام ١٩٦٧).

٣.١.٢: أكسدة Oxidation **مركبات الثيوإيثير** Thioethers **إلى السلفوكسيد** Sulfoxides **والسلفونات** Sulfones **وفقاً لما يلي:**

$$(RO)_2P(O){\cdot}OR'{\cdot}S{\cdot}R'' \rightarrow (RO)_2P(O){\cdot}OR'{\cdot}SO{\cdot}R''$$
$$\rightarrow (RO)_2P(O){\cdot}OR'{\cdot}SO_2{\cdot}R''$$

المثال هو تمثيل مبيد Systox **ومبيد**Iso-Systox **ومشابهاتهما** (Metcalf **وآخرون عام ١٩٦٧**)

٤.١.٢:التحلل التأكسدىdegradation **Oxidative للـ**P-O aryl **ومن المحتمل أن تكون الروابط** الأخرى للإيثير والأستر ويمكن أن يتحلل الباراثيون على سبيل المثال إلى diethylphosphorothioate وكذا P-nitrophenol بفعل نظام MFO (Dahm،Nakatsugawa عام١٩٦٧).إقترح Welling وآخرون عام (١٩٧٤) أن الملاأوكسون يمكن أن يتحلل من خلال آلية التأكسد لينتج مركب B-monocarboxylic acid of malaoxon في الذباب المنزلى خاصة في السلالات المقاومة.

٥.١.٢: هيدروكسلة السلاسل الجانبية Hydroxylation of Side- chains . **الجزء الخاص بـ** isopropyl في مركب الديازينون Diazinon يمكن أن يحدث له هيدروكسله في موضعين مختلفين(Mucke وآخرون عام١٩٧٠). قد تحدث هيدروكسله للحلقة العطرية في مركبات Triarylphosphates مع بعض المركبات مثل tri-O-cresyl phosphate (Eto وآخرون عام١٩٦٢).

٦.١.٢:عملية Isomerization **لمركبات الفوسفوروثيوات** Phosphorothioates

$$(R_1O)(R_2O)P(=S)-O- \rightarrow (R_1S)(R_2O)P(=O)-O- \quad \text{(e.g., BAY 25141)}$$

$$(RO)_2P(=S)-O- \rightarrow (RO)_2P(=O)-S- \quad \text{(e.g., SYSTOX®)}$$

٧.١.٢: التحلل المائى Hydrolysis لمركبات Orthophosphates **وكذا أحماض** Phosphorohalidic acids **من خلال إنزيمات** Esterases **وفقاً لما يلى:**

$$(RO)_2P(O)OR' \rightarrow (RO)(OH)P(O){\cdot}OR' + ROH$$
$$(RO_2)_2P(O){\cdot}OR' \rightarrow (RO_2)_2P(O){\cdot}OH + R'OH$$
$$(RO_2)_2P(O){\cdot}X \rightarrow (RO_2)_2P(O){\cdot}OH + HX$$

تمثيل مركب DFP **مثال لهذا التفاعل (**Mounter **وآخرون عام ١٩٥٥)**

٨.١.٢: التحلل المائى Hydrolysis **لإسترات الكاربوكسيلك** Carboxylic estess **(أو الأميد لمركب الدايمثويت** Dimethoate**) للمركبات الفوسفورية العضوية (**Krueger **وآخرون عام ١٩٦٠)**

$$(RO)_2P(O){\cdot}OR'COOR'' \rightarrow (RO)_2P(O){\cdot}OR'COOH + R''OH$$

فقد سمية الملاثيون والدايمثويت مثال ذلك

٩.١.٢: عملية فقد الألكيل عن طريق الجلوثاثيون Glutathione – mediated dealkylation (Holling worth **عام ١٩٦٩) وكذا عملية فقد الأريل** Dearylation (Oppenoorth **وآخرون عام ١٩٧٢)**

١٠.١.٢: إختزال جزء Nitrophenol moiety

$$(RO)_2P(S)OPh{\cdot}NO_2 \xrightarrow{H_2} (RO)_2P(S)OPh{\cdot}NH_2$$

ويمكن أن تختزل مشتقات الباراثيون لتكون أمينات غير سامة

١١.١.٢: تكوين مشابهات سامة من خلال تغيرات محدودة على السلسلة الجانبية. وعلى سبيل المثال

$$(CH_3O)_2P(O)OCH_2{-}CCl_3 \xrightarrow{-HCl} (CH_3O)_2P(O)C(OH){=}CCl_2$$
$$(CH_3O)_2P(O)OCHBr{-}CCl_2Br \xrightarrow{-2Br} (CH_3O)_2P(O)C(OH){=}CCl_2$$
$$(CH_3O)_2P(O)C(OAc){=}CCl_2 \xrightarrow{+H_2O} (CH_3O)_2P(O)C(OH){=}CCl_2$$

هناك ثلاثة آليات مختلفة للتفاعل (فقد الكلور عن طريق التحلل المائى dehydrochlorination، **فقد البروم** Debromination، **التحلل المائى** Hydrolysis**) تشمل عملية التنشيط لثلاثة مركبات أصلية لإنتاج الداى كلوروفوس** Dichlorovos **(**Metcalf **وآخرون عام١٩٥٩).**

٢.٢ النظم الإنزيمية المختصة بتحلل وهدم المبيدات الفوسفورية العضوية

Enzyme Systems Involved in the Degradation of Organophoshates

ضمن النظم البيوكيميائية التى تعمل على هدم المبيدات الفوسفورية العضوية هناك مجموعتان مختلفتان من النظم الإنزيمية تمثل أهمية كبيرة كآليات للهدم. وهذه الآليات هى نظم الأكسدة Oxidative systems **والتى تم إستعراضها سابقاً وكذا نظم التحلل المائى** Hydrolytic systems.

بالنسبة للإستريزات هناك ثلاثة أنواع رئيسية هى A، B، C. **وكل من الإنزيمات التى تندرج تحت النوع** A ، B **تلعب دوراً هاماً فى تحلل وإنهيار المركبات الفوسفورية العضوية. فى كبد الفأر على سبيل المثال يوجد أربعة أنواع من الإنزيمات مسئولة عن هدم المركبات الفوسفورية العضوية وهى:**

١- **الاستريز الهادم لمركبات** Diethylphosphates **وكذا** Phosphorothioates **حيث يتم التنبيه بفعل** Ca^{2+} (Kojima ، O'Brien **عام ١٩٦٨**).

٢- **إنزيم** DFP ase **والذى يتم تنبيهه بفعل كل من** Mn^{2+} ، Co^{2+}(Mounter **وآخرون عام ١٩٥٥**).

٣- **إنزيم** Malathion carboxylesterase (Main، Braid **عام ١٩٦٢**)

٤- **إنزيم ذائب يحلل الدايكلوروفوس ويتميز بأن** M^{2+} **يعمل على تنشيطه** (Hodgson، Casida **عام ١٩٦٢**).

الإنزيم الأخير مطابق تماماً لرقم (٢) كما أن الإنزيم رقم (١) له علاقة بإستريز السيرم وغالباً ما يطلق عليه Paraoxonase.

بالإضافة إلى ذلك يبدو أن الجلوتاثيون Glutathione–stimulated **له سمات فى نشاط التحلل المائى ولو أنه ليس من المعروف مصدر هذه الأنشطة فى هذه المرحلة هل هى من إنزيم** GSH S- transferase.

يمكن القول أن إنزيمات GSH S- transferase **هى نظم إنزيمية حيث تعمل على تحول مجموعة الالكيل أو الأريل فى المادة الخاضعة للتفاعل إلى الجلوثاثيون. هناك عدد من التقارير توضح أن عملية** O-dealkylation **من خلال هذه الآلية هو تفاعل عام فى مجموعة المبيدات الفوسفورية العضوية** (Shishido **وآخرون عام١٩٧٢b**) **وعلى العكس من ذلك يتضح أن مجموعة** O-aryl **يمكن أن تنتقل خلال إنزيم** GSH-dependent enzyme **الذائب.**

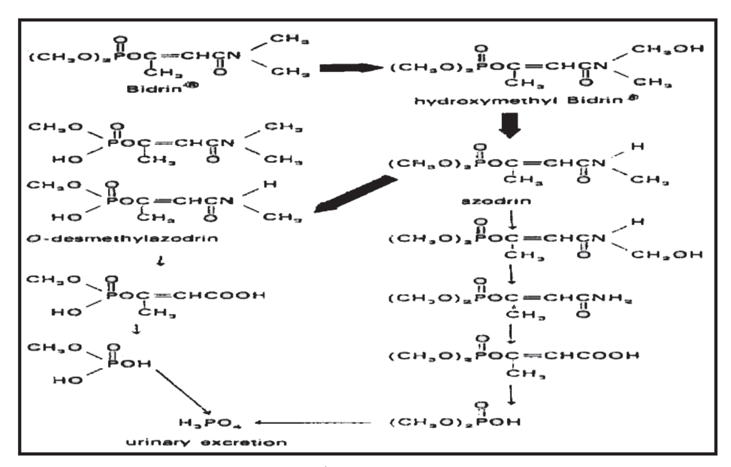
٣.٢ تمثيل البيدرين والأزودرين والفوسفاميدون والميفنفوس والسيودرين

Bidrin, Azodrin, Phosphamidon, Mevinphos and Ciodrin Metabolism

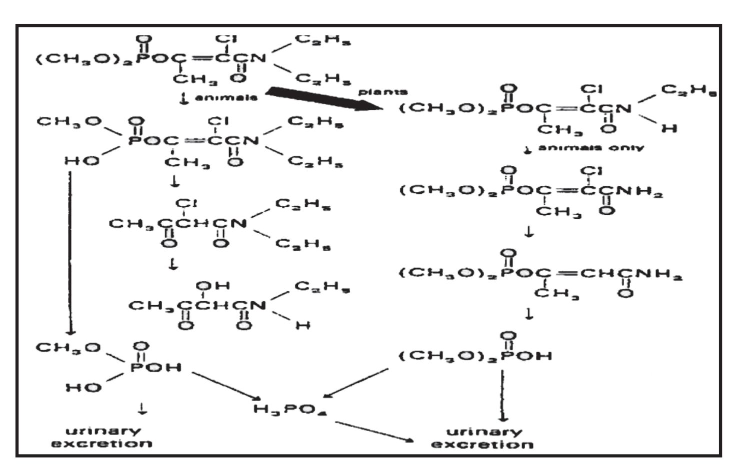
مركبات البيدرين والأزودرين والفوسفاميدون والميفنفوس والسيودرين جميعها مبيدات فوسفورية عضوية قريبة الشبه من بعضها البعض. بالنسبة للسلوك التمثيلى Metabolic behavior **تنقسم إلى مجموعتين رئيسيتين هما الأميدات والأسترات. المسار الرئيسى لتمثيل الأميدات هو** Oxidative N-dealkylation **بالنسبة لنظام التفاعلات السابق الإشارة إليها مع مبيد الشردان بينما الإسترات تتحلل مائياً لإنتاج الأحماض المقابلة.**

درس تمثيل البيدرين في الفئران والنباتات والحشرات (Sun ،Hall عام ١٩٦٥) وفى التربة (Corey عام١٩٦٥) ويبدو أن هناك تشابه في أنماط التمثيل. ونظام N- dealkylation system هو نظام تأكسدى ويتم تثبيطه بفعل السيسامكس. خلال ٦ ساعات وعلى درجة حرارة أعلى من °٥٠م يتم التخلص من البيدرين المعامل للفأر على هيئة منتجات محللة مائياً (حوالى٣٥٪ من الكمية المعاملة). المنتج التمثيلي الرئيسي من نظام التمثيل N-dealkylation هو الأزودرين (٥-٨٪ في ٦ ساعات- شكل٤-١٣).

مركب الفوسفاميدون هو مشابه الداى إيثيل أميد لمركب البيدرين مع وجود ذرة الكلورين عند الموقع Carbon-٢. هناك عاملان يؤديان إلى الإختلاف البسيط في النمط التمثيلى عن البيدرين والأزودرين (شكل٤-١٤). العامل الأول أن ذرة الكلورين الزائدة يمكن أن يحدث لها تحلل مائى وفقد للهالوچين Hydrolyric dehalogenation والذى يمكن أن يكون تفاعل كيميائى أو بيوكيميائى أو يرجع إلى فقد الكلور الإختزالى Reductive dechlorination الذى يعتبر تفاعل إنزيمى. العامل الثانى أن مركب الفوسفاميدون هو ثنائى الإيثيل Diethyl وليس ثنائى الميثيل Dimethyl وقد يعمل الأميد في هذه الحالة على أن يجعل عملية Oxidative N-dealkylation أقل صعوبة خاصة في النظم النباتية.



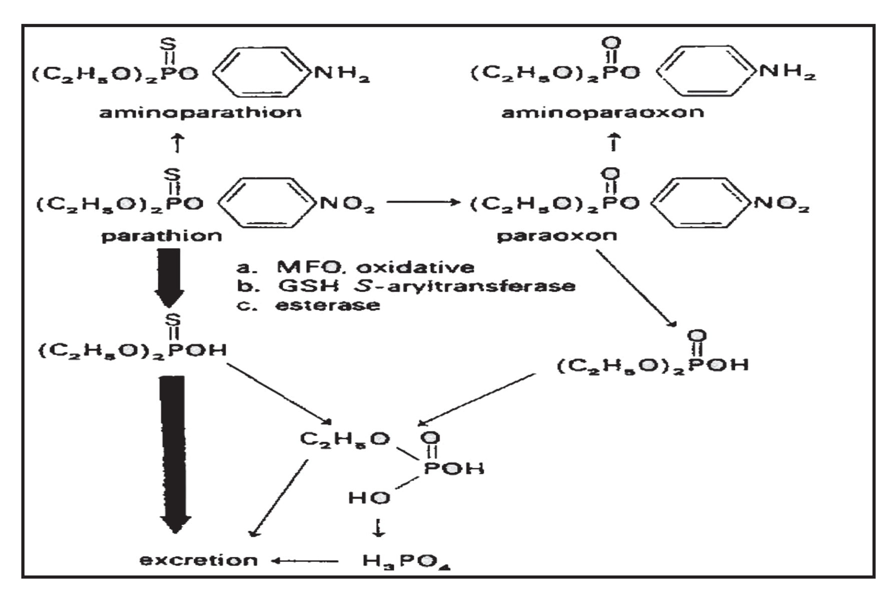
شكل (٤-١٣) المصير التمثيلى لمركب البيدرين والأزودرين في الثدييات والحشرات والنباتات



شكل (٤-١٤) تمثيل الفوسفاميدون في النباتات والحيوانات

٤.٢ تمثيل الباراثيون ومشابهاته Metabolism of Parathion and Analogues

منذ أن عرف أن الباراثيون هو أول مركبات الثيوفوسفات التى إستخدمت كمبيدات حشرية زاد إهتمام العلماء حول عملية الأكسدة الأولية لتكوين الفوسفات والبارا أوكسون المقابل والذى يعتبر عامل حقيقى مضاد للكولين Anticholinergic agent (شكل٤-١٥). أدت هذه الدراسات المكثفة (Metcalf، March عام١٩٥٣a،b) إلى إستنتاج أن جميع الثيوفوسفاتات يجب أن تتحول أولاً داخل جسم الكائن الحى حتى تصبح سامة.



شكل (٤-١٥) الأنشطة التمثيلية للباراثيون في الثدييات والحشرات.

وفى الثدييات على العموم تتكون نواتج التمثيل الشائعة من إنشطار رابطة P-O (Hiyamoto وآخرون عام١٩٦٣a، b) مثل Mono-and dietylphosphoric acid، وكذا مركبات Diethyphosphoric acid، Phosphoric acid . وكما هو متوقع تترك مثل هذه الإنشطارات الفوسفاتية مركب P-nitrphenol والذى يتم التخلص منه عن طريق البول فقط.

منذ أن عرف إرتفاع الأنشطة الإختزالية فى عالم الميكروبات لم يكن من المستغرب أن تحضين الباراثيون فى بوفين Bovine سائل المعدة يؤدى إلى تكوين الأمينو باراثيون والأمينو باراأوكسون مع نواتج تمثيلية أخرى (Ahmed وآخرون عام١٩٥٨). ولو أنه من الواضح الآن وجود نشاط إنزيم Nitroreductase فى الحيوانات. قام كل من Murphy،Hitchcock عام (١٩٦٧) بدراسة مقارنة على تكوين الأمينو باراثيون فى العديد من الحيوانات الثديية والطيور وبعض أنواع الأسماك (جدول٤-٢). يبدو ظهور الإختلافات فى الأنواع بشكل واضح. يحتاج هذا النظام إلى NADPH فى حالة إنزيم الذباب المنزلى (Lichtenstein، Futhermann عام ١٩٧١).

بالنسبة لإنزيمات إنشطار P-O يبدو أن هناك ثلاثة نظم إنزيمية تعمل على جزىء الباراثيون بشكل مستقل وهى (١) الإنزيمات المسئولة عن Oxidative cleavage (٢) Esterase action (٣) GSH S transferase reactions.

جدول (٤-٢) أنشطة إختزال الباراثيون فى متجانس الكبد لبعض الأنواع

	Number of animals	Aminoparathion (umoles formed/100mg/30min)
Rat	6	1.256
Mouse	6	1.191
Guinea Pig	9	0.455
Chicken	4	0.518
English sparrow	8	0.196
Bullhead	6	1.431
Sucker	3	1.364
Flounder	5	0.839
Sculpin	5	0.544
Largemouth bass	4	0.913
Sunfish	6	0.954
Bluegill	4	1.093
Alewife	4	0.850

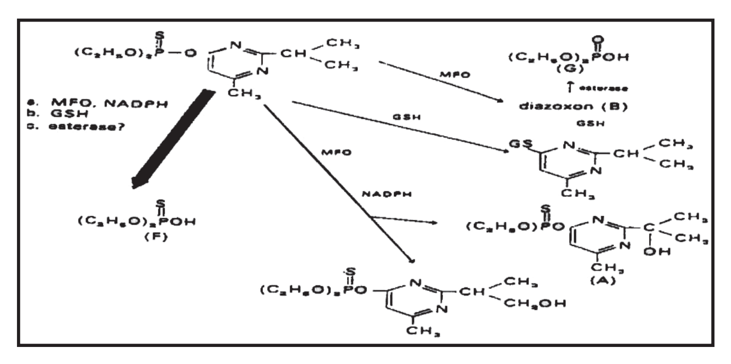
٥.٢ تمثيل مركبات الديازينون والكلورفينفوس والكومافوس

Diazinon , Chlorfevinphos and Coumaphos Metabolism.

مركب الديازينون عبارة عن diethylthiophosphate. وقد وجد كل من Matsumura، Hogendijk عام (١٩٦٤a) أن الديازينون يشبه الباراثيون حيث ينهار بدرجة كبيرة إلى diethylthiophosphoric acid. وفى الواقع وجد W.E. Robbins وآخرون عام (١٩٥٧) أن الأبقار التى تناولت الديازينون أنتجت حمض diethylthiophosphoric كمنتج تمثيلى غالب. هناك عاملان يختلفان في الديازينون عن الباراثيون. الأول أن الديازينون يمكن أن يتأكسد في السلسلة الجانبية (عكس فعل إنزيم nitroreductase) والثاني أنه قد ثبت أن GSH يمكن أن يتصل بحلقة Pyrimidyl وعليه يسهل فعل GSH S – aryltransferase (Shishido وآخرون عام ١٩٧٢a،b). تم إقرار حدوث أنشطة لعملية الهيدروكسله على مجموعة الايزوبروبايل لمركب الديازينون من خلال الدراسات التى قام بها كل من Pardue وآخرون عام (١٩٧٠) وMucke وآخرون عام (١٩٧٠) وShishido وآخرون عام (١٩٧٢b).

على الجانب الآخر وجد Lewis عام (١٩٦٩)، Yang وآخرون عام (١٩٧١) أن النظام المسئول عن إنشطار P-O لكل من الديازينون والديازوأوكسون هو MFO في الذباب المنزلى. كما وجد Nakatsugawa، Dahm عام (١٩٦٧) نفس هذا النظام في الفأر والصرصور وهو متخصص للباراثيون وليس للباراأوكسون. ولو أن Lewis عام (١٩٦٩) وكذا Yang وآخرون عام (١٩٧١) أشاروا إلى أن الديازينون هو المركب المفضل. وفى غياب GSH ووجود NADPH وجد Shishido وآخرون عام (١٩٧٢b) أن نسب هذه النواتج التمثيلية التى تكونت في تحضير ميكروسوم كبد الفأر مع مبيد الديازينون بلغت حوالى ١٤،٨٪ بالنسبة لـ F وكذا ٧،٢٪ بالنسبة لـ ٦،٧،G بالنسبة للديازوأوكسون (B)، ٤،٧ بالنسبة لـ A (شكل٤-١٦). وقد أشار Lewis عام (١٩٦٩) أن الديازوأكسون يحدث له عملية Oxidatively

desethylated في التحضير الميكروسومى للذباب المنزلى المقاوم حيث أن هناك العديد من المركبات الفوسفورية العضوية التى يمكن أن تنهار من خلال هذه النظم.



شكل (٤-١٦) الإنهيار التمثيلى للديازينون في الحيوانات.

لوحظ مع مبيد Chlorfevinphos حدوث عملية O-desethylated خلال فعل نظام MFO (Donninger وآخرون عام١٩٦٧). حيث أشاروا إلى وجود مركب وسطى غير ثابت وهو1-hroxyethyl (شكل٤-١٧).

شكل (٤- ١٧) أكسدة O-desethylation لمركب Chlorfevinphos

على العكس من ذلك إتضح أن مبيد Coumaphos قد إنهار بالفعل الإستريزى ولو أن هذا المركب يحدث له أساساً عملية Desethylated (Vickery، Arthur عام١٩٦٠). وقد وجد Krueger وآخرون عام (١٩٥٩) أن مبيد Coumaphos يهاجم في الأبقار والفئران والأغنام بفعل الاستريزات في موضعين: الأول لحدوث عملية Desethylate والثانى لتكوين Diethythiophosphoric acid.

إفترض O'Brien عام(١٩٦٠) أن إختيارية المبيد الحشرى الجهازى للحيوان تأتى من قدرة الثدييات على إحداث تفاعل Hydrolytic desethylation ومن المهم دراسة إمكانية حدوث تفاعل خاص بإنهيار مبيد Coumaphos من النوع Nonhydrolytic degradation من خلال نظم إنزيمية أخرى. من المؤكد أن نظام Oxidative O-dealkylation هو المسئول عن مشابه تفاعل الأوكسون كما أن إمكانية فعل GSH S-alkyltransferase لا يمكن تجاهلها. هناك أمثلة أخرى عن آلية تفاعل Hydrolytic dealkylation والتى من الممكن حدوثها مع مركب Coumaphos.

٨.٢ أكسدة المجاميع الجانبية للثيوإيثير لمركبات الديميتون والفورات والداى سلفوتون

Demeton, Phorate and Disulfoton Oxidation of Thioether Side- Groups

تتميز مجموعة المواد الكيميائية التى تشمل كل من الديميتون والفورات والدى سلفوتون بوجود مجموعة R-S-R والتى تتأكسد لتكون السلفوكسيد والسلفون المقابل. تم الإكتشاف الأول لهذه التغيرات التأكسدية من خلال مجموعة العلماء التى تعمل بجامعة كاليفورنيا (محطة أبحاث الموالح) وهم Metcalf وآخرون عامى(١٩٥٤،١٩٥٥) وكذا Fukuto وآخرون عامى (١٩٥٤،١٩٥٥).

$(R_1O)_2P(=X)-Y-R_2SC_2H_5$

↓ oxidative

$(R_1O)_2P(=X)-Y-R_2S(=O)C_2H_5$ — Toxic

↓ oxidative

$(R_1O)_2P(=X)-Y-R_2S(=O)_2C_2H_5$

↓ hydrolytic

$(R_1O)_2P(=X)-YH$

↓

$(R_1O)_2P(=O)OH$

X, Y = S or O
R_1 = CH_3 or C_2H_5
R_2 = CH_2 or C_2H_4

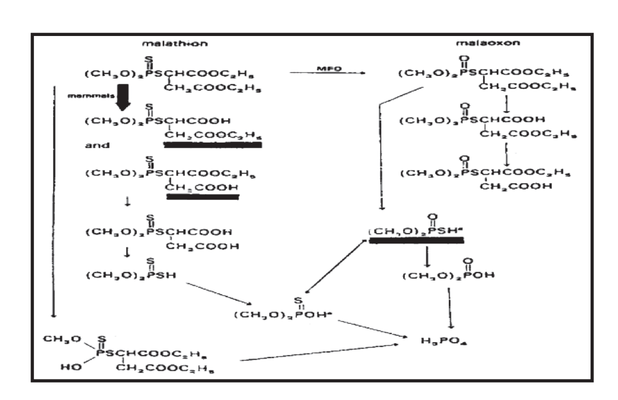
شكل (٤-١٨) التخطيط العام للتمثيل التأكسدى لمبيدات الديميتون والفورات والداى سلفوتون

هناك نقطة هامة هى إختلافات سمية وتمثيل مشابهى الديميتون (مشابهات thiol، thiono). ولو أن معدل تمثيل الديميتون يبدو مرتفعاً فى الثدييات يليه الحشرات ثم النباتات إلا أن النمط الأساسى للتمثيل يبدو واحداً فى جميع الأحوال. فى (شكل٤-١٨) تعبر X، Y عن S أو O (Schrader عام ١٩٦٣). على سبيل المثال مع المشابه الثيول تعادل X = O كما أن Y= S ومع المشابه الثيونو تعادل X= S، Y= O. المشابه ثيونو يمكن أن يتأكسد من خلال فقد الكبريت Desulfurated منتجاً الفوسفات المقابل والذى يتم تمثيله إلى السلفوكسيد والسلفون ثم إلى Diethylphophoric acid. وفى حالة Oxydemetonmethyl فإن أكسدة الثيوإيثر تشابه التحلل المائى النهائى لتعطى Dimethylphosphate (Niessen وآخرون عام ١٩٦٣).

٧.٢ تمثيل كل من الملاثيون والاسيثيون والدايمثويت: الإنهيار خلال التحلل المائى وإنشطار السلاسل الجانبية.

Metabolism of Malathion, Acethion and Dimethoate: Degradation through Hydrolytic Cleavage of Sde- Chains .

يتم إنهيار الملاثيون أساساً خلال المسارات الخاصة بالتحلل المائى (شكل٤-١٩) حيث تم تحديد أهمية التحلل المائى فى الاسترات الكربوكسيلية الخاصة بالمركب فى الحيوانات وذلك من خلال الدراسات التى قام بها March وآخرون عام (١٩٥٦b) وكذا Wells وآخرون عام (١٩٥٨). حيث لوحظ تكوين Malathion mono-and dicarboxylic acids كنتيجة لتحضين الملاثيون مع الأنظمة الحيوانية وقد لاحظ Rowlands عامى (١٩٦٤،١٩٦٥) تكوين أحماض Malathion carboxylic acids فى النباتات.



شكل (٤-١٩) المصير التمثيلى لمبيد الملاثيون - إختلاف المسار وفقاً لدرجة pH.

أشار O›Brien عام (١٩٦٠) أن الفعل القوى لإنزيم Carboxylesterase من خلال بعض النظم الحيوانية يمكن أن يفسر إختيارية الملاثيون. وقد تأكد ذلك من خلال بعض التجارب على الحشرات المقاومة للملاثيون والتى تظهر نشاط عالى لإنزيم Carboxylesterase مقارنة بالأفراد الحساسة من نفس النوع (Brown،Matsumura عامى١٩٦١، ١٩٦٣). دائماً تكون المقاومة تجاه الملاثيون متخصصة وتمتد فقط إلى إنزيمات Carboxylesterases الأخرى. وجميع هذه الإنزيمات من النوع B-type (وهى إنزيم Aliesterase) كما تمكن Main، Braid عام (١٩٦٢) من تنقية هذا الإنزيم ودراسة خصائصه. من المثير ملاحظة وجود بعض الإختلافات فى الأنسجة والأنواع التى أمكن الحصول منها على إنزيمات Carboxylesterases. ويوضح جدول (٤-٣) الطرق التى يتم من خلالها التحلل المائى سواء عند الموقع ألفا أو بيتا.

يبدو أن نمط التحليل فى حالة مبيد Acethion متشابه حيث تستبدل S-ethylacetate بجزىء S-diethylsuccinate فى الملاثيون. وفى هذا الصدد وجد أن مبيد Acethion يتحلل بسهولة كما وجد كل من O’Brien وآخرون عام (١٩٥٨)، Krueger وآخرون عام (١٩٦٠) فى الثدييات والحشرات أن Acethion (Carboxylic) acid هو الناتج التمثيلى الشائع.

$$(C_2H_5O)_2\overset{\overset{S}{\|}}{P}-SCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{\text{carboxyiesterase}} (C_2H_5O)_2\overset{\overset{S}{\|}}{P}-SCH_2COOH$$

ACETHION → ACETHION ACID

جدول (٤-٣) نسبة الألفا والبيتاملاثيون لتكوين حمض وحيد فى بعض أنواع الحيوانات

Enzyme sources	Ratio *x*:*B*
Pure horse liver aliesterase	0.1
Rat liver microsomes[b]	0.07
Beef liver acetone powder	2.5
Pig pancreas acetone powder	1.0
Pig kidney acetone powder	1.0
Pig liver esterases (partially puritied)	2.0
Housetly, whole-tly homogenate	3.5-5.0
Tribolium castanewn, resistant whole-beetle homogenate	1.6

وكما في الملاثيون إفترض O'Brien عام (١٩٦٠) أن التحلل المائى لمجموعة Carboxylic ester يمكن أن يكون أحد أسباب الإختيارية للأنواع الثديية.

٣- تمثيل المبيدات الحشرية الكارباماتية Metabolism of Carbamate Insecticides

١.٣ النمط العام General Pattern

تتوفر العديد من المقالات المرجعية الممتازة عن تمثيل المبيدات الحشرية الكارباماتية. ومن أمثلتها ما قام به كل من Casida عامى (١٩٦٣،١٩٧٠)، Darough عام (١٩٧٠)، Kuhr عام (١٩٧٠) وكذا Schlagbaur، Schiagbaur عام (١٩٧٢a، b) وكذا Knaak عام (١٩٧١).

من أهم خصائص وسمات الكاربامات هى أنشطة التحلل التأكسدى خلال نظم MFO والسبب في ذلك غير واضح تماماً. أحد التفسيرات الممكنة هى الطبيعة الكيميائية لإسترات الكاربامات. وتعتبر نواتج التحلل المائى مثل Naphthols، Phenols أقل قطبية من المركبات الأصلية. هذه الرؤية العامة تتفق مع الإعتقاد العام بأن تمثيل المواد الغريبة في الحيوانات تعمل على أن تكون هذه المركبات أكثر قطبية حتى يمكن إخراجها(R.T. Williams عام١٩٥٩). هناك سبب آخر واضح هو سيادة المركبات العطرية في المجموعة وأن الأنظمة الحيوانية معدة للتعامل مع هذه المواد غير القطبية Apolar من خلال الأكسدة وعليه فإن تحلل الحلقات العطرية يعتبر أمراً مستحيلاً. أيضاً هناك إعتبار هام وهو أنه خلال تصميم إسترات الكاربامات يمكن إستخدام مجاميع ضعيفة المحبة للإلكترونات Poorly electrophilic moieties (مثل إستبدال الفينولات والنافثولات) لتقترن مع N-methy or dimethylcarbamic acids. وفى المقابل فإن جميع المبيدات الفوسفورية العضوية تعتبر مركبات قوية في حبها للإلكترونات وعليه تبدى حساسية طبيعية لهجوم التحلل المائى Hydrolytic attack (O'Brien عام ١٩٦٧). على سبيل المثال حيث أن الباراأوكسون مبيد حشرى عطرى فإن جزء P-nitrophenol له قدرة الإستبدال من خلال حبه للإلكترونات وعليه يبدى حساسية للتفاعلات الإنزيمية واللاإنزيمية الخاصة بالتحلل المائى.

تسبب أنشطة التمثيل التأكسدية لمركبات الكاربامات مجموعة من التغيرات التى يمكن أن تؤثر على خصائص السمية والأثر الباقى لهذه المواد. وعموماً فإن معظم التغيرات التأكسدية لا يمكن النظر إليها على أساس عمليات فقد السمية Detoxification أو التنشيط Activation. قد تكون سمية هذه المركبات التى تم تأكسدها أكثر أو أقل من المركبات الأصلية ولكنها لا تكون غير سامة كلية. يوضح الجدول رقم (٤-٤) قائمة بالنواتج التمثيلية المعروفة عن Oonnithan، Casida عام (١٩٥٨). وعموماً فإن السؤال الخاص بالتنشيط مقابل فقد السمية يمكن التأكد منه من خلال الثبات ومدى توفر وتكرار ظهور كل ناتج تمثيلى في النظام الحيوانى بالإضافة إلى القدرة على تثبيط إنزيم الكولين إستريز خارج جسم الكائن الحى.

وفى هذا الإطار فإن قدرة تفاعلات الإرتباط لهذه النواتج التمثيلية تصبح فائقة الأهمية. وفى الواقع فإن تفاعلات الإرتباط تحدث غالباً فى النواتج التمثيلية للكاربامات ويعتبر النوع الثانى الأكثر أهمية فى هذه التفاعلات. وتأتى تفاعلات التحلل المائى فى المرتبة الثالثة من الأهمية

بالنسبة لمبيدات الكاربامات. ولو أن النقطة التى يجب الإشارة إليها هى أن هذين التفاعلين يندرجان تحت عمليات فقد السمية.

٢.٣ التمثيل التأكسدى للكاربامات Oxidative Metabolism of Carbamates

يمكن أن تنقسم التفاعلات التأكسدية إلى مجموعتان. المجموعة الأولى هى هيدروكسله الحلقة Ring hydroxylation وأحياناً أكسدة متقدمة إلى الكيتونات . المجموعة الثانية تشمل أكسدة الحلقة الجانبية. أشار إلى هيدروكسلة الحلقة كل من Dorough وآخرون عام (١٩٦٣) وكذا Dorough، Casida عام (١٩٦٤) لمركب الكارباريل. كما قام بعد ذلك كل من Leeling، Casida عام (١٩٦٦) بتعريف كل من ٤-hydroxy، S-hydroxy، ٥،٦- dihydro dihydroxyl carbaryl وعليه فإن المواقع٤،٥ على الحلقة تعتبر حساسة لعملية الهيدروكسله ومن المحتمل أن تكون الأوضاع ٥،٦ حساسة لعملية الإيبوكسدة أيضاً فإن بعض الأوضاع على حلقات البنزين تظهر حساسية لعملية الهيدروكسله ويعتمد ذلك على طبيعة الاستبدالات الأخرى للحلقة. في حالة مبيد Propoxur تحدث الهيدروكسله عند الموقع ٥ ومع مركب UC-١٠٨٥٤ تحدث عند الموقع٤ (Caside،Donnithan عامى١٩٦٦، ١٩٦٨).

Compound[a]	Minimum detectable level[c] (µg)	Structure
Carbaryl	0.2	
5-Hydroxycarbaryl I	0.1	I
Propoxur	0.5	
5-Hydroxypropoxur II	0.06	II
UC-1085	0.004	
3-(1-Hydroxy-1-methylethyl)phenyl methyl carbamate III	0.004	III
Mesurol®	0.1	
4-Methylsulfinyl-3,5-xylyl methylcarbamate IV	0.01	IV
4-Methylsulfonyl-3,5-xylyl methylcarbamate V	0.1	V
Metacil	1.0	
4-Aminometacil VI	0.1	VI
4-Dimethylaminometacil VII	1.0	VII
4-Methylaminometacil VIII	0.1	VIII
Zectran®	0.02	
4-Amino Zectran® (as VI)	0.004	
4-Methylamino Zectran® (as VIII)	0.004	
Dimetilan	0.2	
2-Methylcarbamoyl-3-methyl-5-pyrazolyl methylcarbamate IX	0.2	IX

From Oonnithan and Casida (1968).

[a] Only the metabolites that are actually found and are equal or superior in potency to their parent carbamates as inhibitors of cholinesterase are listed.

[b] Banol®, HRS-1422, and Isolan® did not produce metabolites that were more potent cholinesterase inhibitors than the original compounds.

[c] Assayed as the minimum quantity required to inhibit acetylcholinesterase.

PROPOXUR

UC-10854

قد تحدث هيدروكسله للحلقة مع الحلقات غير العطرية ومن الجدير بالذكر أن موقع الهيدروكسله في مركب Carbofuran يحدث عند الموقع ٣ (Metcalf وآخرون عام ١٩٦٨).

يمكن أن تحدث أكسدة للسلاسل الجانبية في عدة أشكال. أولاً بعض الاستبدلات للحلقة الإليفاتية يمكن أن يحدث لها عملية هيدروكسله. مجاميع الميثيل يمكن أن تصبح هيدروكسى ميثيل (مثل مركب Meobal عن Miyamoto عام١٩٧٠) ويمكن أن تتحول Isopropyl moieties إلى مجاميع ١-hydroxyisopropyl group (مثل مركب ١٤٢٢ – HRS عن Casida،Oonnithan عام ١٩٦٨).

هناك نوع أخر من الهجوم التأكسدى للمبيدات الحشرية الكارباماتية وهى N-demthylation هذه العملية غاية في الأهمية لمبيدات الكاربامات طالما أن هذه المبيدات تملك مجموعة N-alkyl وبعضها يملك أكثر من مجموعة N-alkyl (مثل مبيد Zectran). وكما تم إستعراضه سابقاً فإن عملية التأكسد لمجموعة N-dealkylation تحدث من خلال تفاعلات مرحلية (R= CH_3 or H for Cabamates) :

في حالة مبيد الزكتران تم التأكد من حدوث كلا النوعين من التفاعل (Casida،Oonnithan عام ١٩٦٨) على النحو التالى

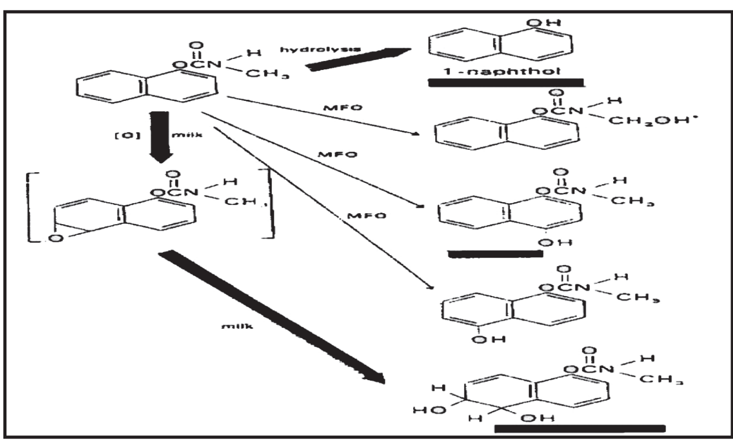
وعموماً يمكن القول أن هناك مساران للتحلل المائى هما: (١) التحلل المائى لمجموعة Carbamyl (٢) التحلل المائى للسلسلة الجانبية. تعتمد سهولة التحلل المائى للمبيدات الحشرية الكارباماتية من خلال النظم الإنزيمية على الطبيعة الكيميائية للمبيد نفسه وإلى حد ما على الإختلافات بين الأنواع والأنسجة.

هناك إعتقاد عام في سيادة تفاعلات الأكسدة بالنسبة لتمثيل الكاربامات وذلك بسبب (١) أنها تنتج العديد من نواتج التمثيل المختلفة (٢) النتائج المتحصل عليها خارج الجسم خاصة مع ميكروسومات الكبد وNADPH لا يمكن إغفالها (٣) غالباً ما تكون نواتج التمثيل المستخلصة بالمذيب فقط هى التى تم الإشارة إليها في التقارير بينما كل نواتج التحلل المائى ومواد الإرتباط تبقى في الأوساط المائية. وفى التحليل النهائى فإن كلا النظامين يعتبران غاية فى الأهمية، حيث يتم مساعدة التحلل المائى من خلال الأكسدة الأولية للجزىء. وعموماً لا يمكن إغفال أى نظام حتى نتفادى الحصول على إستنتاجات مضللة.

٣.٣ تمثيل الكارباريل Carbary Metabolism

توضح الدراسات المبكرة عن تمثيل الكارباريل أن منتج التحلل المائى ١-naphthol هو الناتج التمثيلى الشائع. على سبيل المثال وجد كل من Augstinsson،Casida عام (١٩٥٩) أن الناتج التمثيلى الشائع للكارباريل المحضن مع بلازما ١٥ نوع مختلف من الحيوانات هو ١-naphthol. كما وجد Carpenter وآخرون عام (١٩٦١) أن الفأر يقوم بتمثيل الكارباريل كما يعمل على التخلص من ٣١٪ من الكمية الأصلية مع البراز وذلك فى صورة مرتبطات ١-naphthol. كما قام كل من Hoskins،Eldefrawi عام (١٩٦١) بمعاملة الصرصور الألمانى ووجد ١-naphthol فى مادة الإخراج مع حوالى٦ مواد تمثيل خلال٢٤ ساعة.

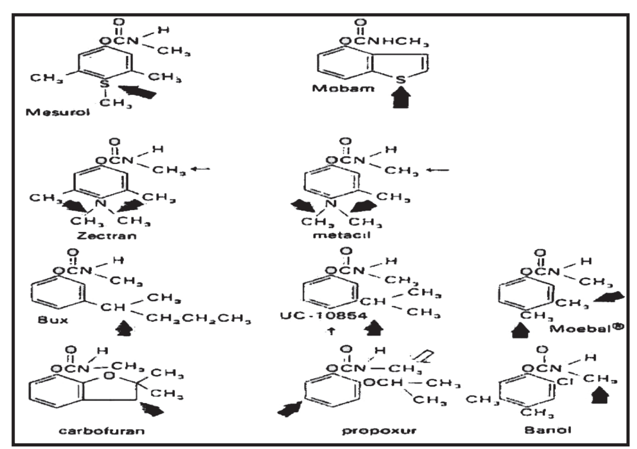
تمكن كل من Dorough وآخرون عام (١٩٦٣) وكذا Dorough، Casida عام (١٩٦٤) من إكتشاف تكون منتجات الهيدروكسله المختلفة نتيجة تحضين الكارباريل فى النظام الميكروسومى لكبد الفأر. كما أمكن التعرف على١-naphthol–N-hydroxymethyl carbamate وعدد ٢ منتج من هيدروكسله الحلقة ٤- hydroxyl and ٥-hyroxycarbaryl مع مشابه dihydroxydihydro، وكذا ١-naphthol مع بعض نواتج التمثيل الأخرى التى لم يتم تعريفها. كما تمكن كل من Casida، Leeling عام (١٩٦٦) من تعريف ٥،٦-dihydroxydihydrocarbaryl وكذا ٥،٦-dihydroxydihydro بإستخدام نفس التحضيرات الإنزيمية. وفى الحقيقة هناك دلالة أولية توضح أن المبيدات الحشرية الكارباماتية يتم تمثيلها بشكل شائع من خلال نظم التأكسد وعلى سبيل المثال MFO فى النباتات والحيوانات (شكل٤-٢٠).



شكل (٤-٢٠) تمثيل الكارباريل فى الحيوانات والنباتات.

٤.٣ إستبدالات الفنيل كاربامات Substituted Phenyl carbamate

يمكن أن يحدث تمثيل لمبيد البروبوكسر Propoxur خلال عمليتى التحلل المائى Hydrolysis والهيدروكسله Hydroxylation. ويبدو أن نسبة نشاط هذه النظم تعتمد إلى حد كبير على تخصص الأنواع. قام كل من Oonnithan، Casida عام (١٩٦٨) بتحضين مبيد البروبكسر مع التحضير الميكروسومى لكبد الفأر فى وجود NADPH ولوحظ وجود نواتج التمثيل ٥,hydroxypropoxur ، N-hydroxymethyl propoxr (كلاهما نواتج الأكسدة) وكذا كل من ١-phenyl،٢-isopropoxyphenol -٢- hydroxymethylcarbamate (كلاهما نواتج التحلل المائى). وفى الذباب المنزلى يتم تمثيل المجموعة isopropoxy تبعاً لما أشار إليه Metcalf وآخرون عام (١٩٦٧) وذلك بعد إنطلاقها من البروبوكسر حيث تتحول إلى ١٤C-labeled propoxur-٢-isopropxy-١,٣ وفى آخر الأمر إلى $^{14}C_2$. ولو أن Shrivastava وآخرون عام (١٩٦٩ وجدوا أن النمط التمثيلى لمركب البروبوكسر فى الذباب المنزلى يشابه ما هو موجود فى كبد الفأر حيث لوحظ وجود نفس نواتج التمثيل. وتبعاً لهذه الدراسات تلعب عمليات التحلل المائى دوراً محدوداً للغاية. وقد وجد أن المنتج التمثيلى الشائع هو ٥-hydroxypropoxur (شكل٤-٢١).



شكل (٤-٢١) أماكن الهجوم التأكسدى على بعض إستبدلات الفنيل ميثيل كاربامات. الخطوط الغامقة السميكة توضح التفاعلات القوية بينما الخطوط البيضاء تمثل التفاعلات الوسطية والخطوط الرقيقة تمثل التفاعلات الضعيفة.

يمكن القول أن هناك نوعين من التفاعلات يمكن أن تهاجم الحلقة التى عليها إستبدال لـ Phenyl methylcarbamates وهما : التحلل المائى خلال إنزيمات الاستريزات والأكسدة. ويبدو السهولة النسبية لعملية الهيدروكسله على النحو التالى: أكسده الثيوإثير، N-dealkylation يليها هيدروكسله السلاسل الجانبية لمجموعه الألكيل (خاصة عند الكربون الذى يلى الحلقة) ثم هيدروكسله الحلقة للمركبات غير الاستبدالية للمجاميع الأخرى ثم هيدروكسله مجموعه Carbamyl N-methyl.

٥.٣- المبيدات الحشرية الأوكسيمية: تمثيل الالديكارب

Oxime Insecticide Aldicarb Metabolism

مبيد الألديكارب أو التميك هو عباره عن مبيد حشرى أوكسيمى. ويختلف مصيره التمثيلى عن المبيدات الحشرية الكارباماتيه وذلك بسبب إمتلاكه رابطه فائقة القدرة على التحلل المائى. وحيث أنه يندرج تحت الثيوإيثير فإنه من المتوقع أكسدته إلى مشابه السلفوكسيد. من الممكن أن يلعب التحلل المائى الذى يلى تفاعل الأكسدة الدور الهام الثانى فى النظم الثديية (Knaak وآخرون عام ١٩٦٦ وكذا Andrawes وآخرون عام١٩٦٧). وبدرجة أقل فإن الأكسدة إلى السلفون بعد ذلك تصبح أمراً ممكناً. وفى جميع الأحوال فإن النواتج التى تم تحليلها مائياً (Oximes) تصبح عبارة عن مشابهات Propionaldehyde والتى تتأكسد بعد ذلك إلى أحماض. وقد وجد Dorough ، Ivie عام (١٩٨٦) أنه بينما الجزء الأكبر من نواتج تمثيل الألديكارب يمكن التخلص منها فى بول الأبقار المدرة للبن (٨٣٪ فى٢٤ ساعة) إلا أن هناك جزء صغير يوجد فى اللبن. وقد وجد هؤلاء العلماء جزئين من Nitrile بالإضافة إلى السلفوكسيدات والسلفونات لمبيد الألديكارب وكذا أوكسيماته (شكل٤-٢٢). وقد وجد نفس نواتج التمثيل Nitrile فى نباتات القطن مع غيرها من نواتج التمثيل السابق الإشارة إليها (Bartley وآخرون عام١٩٧٠). هناك إختلاف آخر فى نمط التمثيل لهذا النبات وهو أن نواتج التمثيل الرئيسية عبارة عن الكحول والجلوكسيد الخاص به.

وجد Metcalf وآخرون إختلاف تمثيلى آخر فى الذباب المنزلى وهو عدم حدوث تفاعل التحلل المائى. كما أن ناتج التمثيل النهائى للأكسدة هو الألديكارب سلفون والذي يتم التخلص منه وإخراجه.

شكل (٤- ٢٢) تمثيل الألديكارب بواسطة الثدييات والحشرات والنباتات.

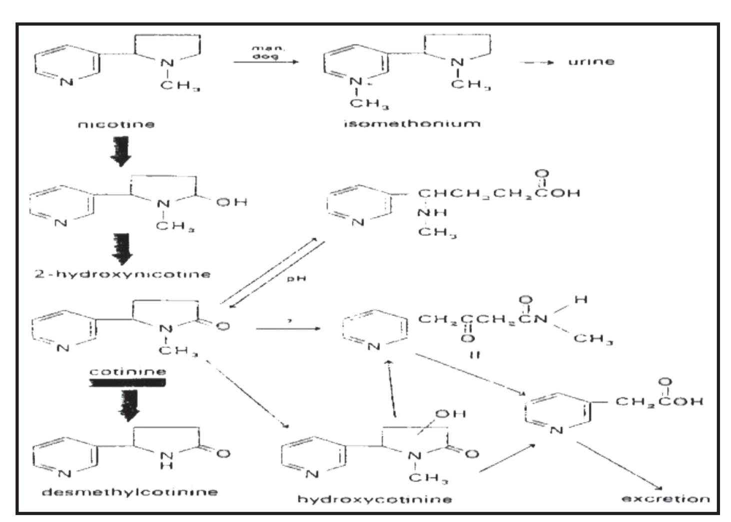
٤- تمثيل المبيدات الحشرية ذات الأصول النباتية وغيرها

Metabolism of Botanical and Other Insecticide

المبيدات الحشرية ذات الأصول الطبيعية النباتية هى مجموعة من المركبات التى لا ترتبط مع بعضها من حيث التركيب الكيميائى. وعليه سوف يتم مناقشة تمثيل كل مجموعة منفردة

١.٤ تمثيل النيكوتين Nicotine Metabolism

يعتبر النيكوتين المادة الأساسية فى تدخين التبغ وعليه تم دراسة تمثيله فى الإنسان والحيوان. وفى جميع الحيوانات المختبرة (Turner عام١٩٦٩) لوحظ وجود مركب Cotinine كمنتج تمثيلى شائع. حتى فى نباتات الخردل الخضراء Mustard greens لوحظ وجود مادة Continine كمنتج تمثيلى رئيسى للنيكوتين. يبدو أن مسار تكوين الكوتينين Cotinine يتم من خلال منتج هيدروكسيلى وسطى وهو ٢-hydroxynicotine. إستخدم Hucker وآخرون عام (١٩٥٩) ميكروسومات كبد الأرنب مع NADPH وأتضح تكون نواتج التمثيل ٢-hydroxynicotine إضافة إلى Cotinine حيث يتحول الأخير بعد ذلك إلى Desmethyl cotinine. ومع تأكيد هذه النتائج مع ما تم التوصل إليه داخل الجسم فإن النمط العام لتمثيل النيكوتين يمكن إختصاره فى شكل(٤-٢٣). هناك إحتمال لحدوث N-demethylation فى المرحلة الأولى من التحلل لإنتاج مركب N-desmethyl –nicotine ثم بعدذلك N-deamethylcotinine. هذا المسار يمكن أن يكون محدوداً وعليه فإن تراكم Cotinine هو السائد فى جميع الكائنات.



شكل (٤-٢٣) تمثيل النيكوتين فى الحيوانات . مركب Cotinine هو المركب الرئيسى أيضاً فى الحشرات.

من المهم الإشارة إلى وجود نظام إرتباط قوى Pyridyl N-methylation فى الإنسان والكلاب وقد لوحظ عدم وجوده فى الحشرات. هذا المركب Isomethonium قطبى ويمكن التخلص منه فى البول.

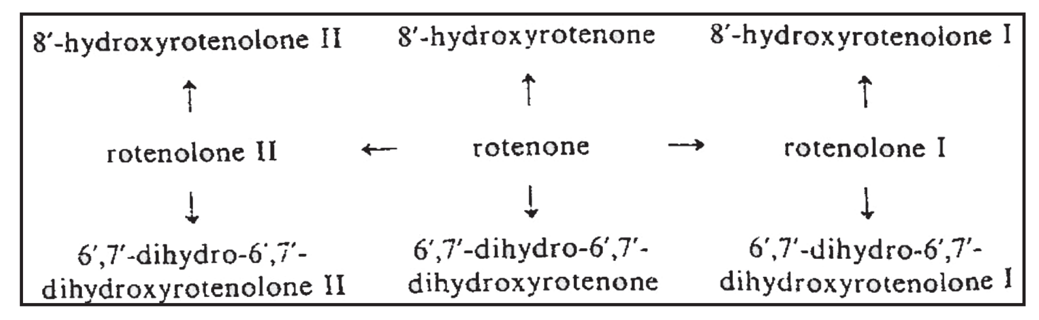
خلال المقارنات البيوكيميائية من المهم الإشارة إلى أن حيوان الهامستر Hamster له القدرة حوالى ستة مرات قدره الفأر لإنتاج مركب Continine من Nicotine (Harke وآخرون عام ١٩٧٠).

٢.٤ تمثيل الروتينون Rotenone Metabolism

تم دراسة تمثيل الروتينون من خلال مجموعة Yamamoto)Casida وآخرون عام ١٩٦٩). تحدث مواقع عملية الهيدروكسله كما يلى:

يمكن تمييز كل من Rotenolones I ، II من خلال عملية الهيدروكسله المباشرة

وفى أى من الحالتين فإن المركبات الثلاثة Rotenolone II،Rotenolone I،Rotenone تحدث لها عملية هيدروكسله عند الموقع -٨´ أو الموقعين - ٦´ ، -٧´ كما يلى



هناك مماثلات قطبية أخرى لم يتم توصيفها. بعض هذه المماثلات يبدو أن سميتها على الفئران تعادل سمية الروتينون.

٣.٤ تمثيل البيرثرين والاليترين Pyrethrin and Allethrin Metabolism

قام كل من Kearns،Chang عام (١٩٦٤) بدراسة تمثيل البيرثرين في الذباب المنزلى ولوحظ أن التحلل المائى لإرتباط الإستر ليس هو آلية الهدم السائدة. ونظراً للفعل التنشيطى المؤثر لمجموعة مركبات enedioxyphenyl يمكن الإشتباه في أن تمثيل البيرثرينات يتم بشكل كبير خلال عمليات الأكسدة.

وجد Casida،Yamamoto عام (١٩٦٦) أن مركب ^{14}C-allethrin قد تحول إلى١٣ منتج تمثيلى في المستخلص المتجانس لبطن الذباب المنزلى والذي تم تقويته بـ $NADPH_2$. لكل من هذه المماثلات مجموعة إستر سليمة وقد وجد أن المنتج الشائع حامضى الأساس. كما وجد أيضاً أن ناتج التمثيل الشائع لمركب^{14}C-allethrin هو O-demethyl - allethrin II.

يتحول ^{14}C-pyrethrein **خارج الجسم في بطن الذباب المنزلى في وجود نظام** $NADPH_2$ **إلى ١٠ نواتج تمثيل على الأقل وتختلف نواتج التمثيل الشائعة عن ما هو موجود فى** ^{14}C-allethrin**. ومن خلال عملية التصبن** Saponification **يظهر منتج تمثيلى شائع لمركب**^{14}C- pyrethrin **والذي يتم فصله بالكروماتوجرافى مع مركب** Chrysanthemum dicarboxlic acid **ومن خلال التفاعل مع** Diazomethane **يتم فصله كروماتوجرافيا مع** Pyrethrin II.

نواتج التمثيل الشائعة لمركبى Dimethrin، Phthalthrin **تعطى من خلال عملية التصبن مركب** Chrysanthemum dicarboxlic acid. **ويقترح من هذه الملاحظات أن كل من** Pyrethrin I، Dimethrin، Phthalthrin **يتم تمثيلها خارج الجسم من خلال النظم الإنزيمية الخاصة بالأكسدة إلى مشابهات مجموعة الميثيل لمركب** Allethrin.

تتشابه الأكسدة السهلة نسبياً لمجموعة ١-methyl **في الجزء الخاص بـ** Isobutenyl **لمركبات البيروثريدات مع ما هو معروف من مسارات تمثيل التربينات في الثدييات مثل** Citral، Dihydromyrcene، Geranical، Geranic acid (R.T. Williams **عام ١٩٥٩**).

أوضحت الدراسات الأولية التى قام بها كل من Yamamoto ، Casida **أن مركب** Allethrin **يتحول أيضاً فى جزء منه داخل الجسم إلى** O-desmethylallethrin **. يتضمن هذا التفاعل فقد السمية حيث أن الاليثرين أكبر حوالى ٣٠ مرة فى السمية عن** O-desmethylallethrin II **عند حقن هذه المركبات فى الذباب المنزلى.**

أشار Yamamoto،Casida **عام (١٩٦٨) وكذا** Yamamoto **وآخرون عام (١٩٦٩) في الذباب المنزلى وكذا** Yamamoto **وآخرون عام (١٩٧١) في الفئران إلى مصير تمثيل مركبات البيروثريدات. الناتج التمثيلى الرئيسى لمركب** Pyrethrin I **هو نفسه بالنسبة لمركب** Pyrethrin II **. وفى جميع الحالات تملك نواتج التمثيل مجموعة كربوكسيل على مجموعة** Isobutenyl **في الجزء الحامضى وقد تم تعريف أربعة نواتج تمثيل لها وهى على النحو التالى:-**

$-CH_2-CH=CHOH-CH_2-OH$ (*cis*), $-CH_2CHOH-CH=CHCH_2OH$ (***trans***),
$-CH_2-CH=CH-CH_2(CH_2OH)$ O-conjugate (***cis***), and – $CH_2-CH=$
$CH-CH=CH_2$ for their alcohol side-chains. Similarly, allethrin metabolites
were found to be diacid esters of alcohols containing-$CH_2CHOH-CH_2$
OH, $-CHOH-CH=CH_2$, and $-CH_2-CH=CH_2$ as their side-chains,
One metabolite had both end methyl groups of the isobutenyl oxidized to
COOH and CH_2OH with the unchanged $-CH_2-CH=CH_2$ side-chain.

٤.٤ تمثيل البيروثريدات المخلقة Metabolism of Synthetic Pyrethroids

تتضمن هذه المجموعة من الكيميائيات مجموعة من المبيدات الحشرية المخلقة الهامة مثل Permethrin، Cypermethrin، Fenvalerate، Deltamethrin(=Decamethrin) **وهى نتاج أكثر من خمسون**

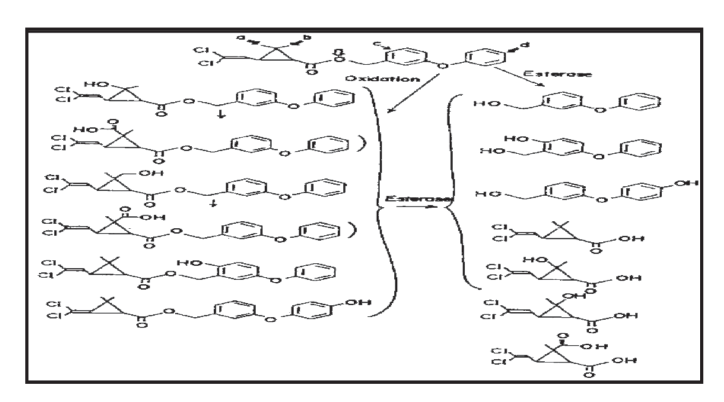
عاماً من الأبحاث المكثفة لتحسين الخصائص الإبادية والثبات للبيرثرينات ذات المصادر الطبيعية. والشكر دائماً في دراسات تمثيل البيروثريدات لابد أن يوجه إلى مجموعة Casida بجامعة كاليفورنيا.

وكما تم وصفه سابقاً عن تمثيل البيرثرينات فإن المنتجات الطبيعية ذات خصائص ذاتية من حيث عدم الثبات وقد تأكد ذلك من خلال الثبات المحدود لهذه المركبات في جسم الحيوان ويرجع السبب الرئيسى في ذلك إلى حساسيتها للهجوم التأكسدى. تتمتع جميع المركبات البيروثريدية الحديثة بما يلى (١) مجموعة كحول ثابتة حيث تستبدل السلسلة الجانبية للألكين Alkene بالاستبدالات العطرية (٢) مجموعة Dimethylvinyl غير الثابتة على الجانب الحامضى والتى تتحور بواسطة أى من الإستبدالات العطرية (مثل Fenvalerate كما أشار Ohkawa وآخرون عام ١٩٧٩) أو بواسطة ذرات الهالوچين (Permethrin ،Deltamethrin). النتيجة النهائية لمثل هذه التقوية من خلال التحلل المائى عن طريق الأكسدة تصبح عاملاً هاماً في هذا الصدد. يتأكد النقص في الأهمية النسبية للتحلل عن طريق الأكسدة من خلال الفرضية التى تشير إلى أن مركبات Methylene dioxyphenyl مثل البيرونيل بيوتكسيد والسيسامكس والتى تعتبر منشطات جيدة للبيرثرينات لا يمكن أن تكون فعالة بدرجة كافية مع البيروثريدات.

في حالة السيبرمثرين فإن الأهمية النسبية لهجوم الاستريزات (حيث يفترض أنها عامل تأكسدى) تعتبر أكثر أهمية عن ما هو قائم بالنسبة للبيرثرين ، بالنسبة لـ trans- cypermethrin تصل النسبة من ٩٣،٢٪ إلى ١٧٪ وفى حالة Cis-permethrin تصل النسبة من٤١،٥٪ إلى ٣٧،٦٪ مع نظام الجرذان. وفى حالة Deltamethrin (التى لها فقط مشابه Cis) فإن النسبة تبلغ ٢٨،٣٪ إلى٤١٪. وحيث أن نظام الجرذان يظهر نسبة تأكسد عالية فإن الأرقام السابقة توضح أن التمثيل عن طريق الاستريزات لهذه البيروثريدات هو على الأقل يعادل النظام التأكسدى.

بالنسبة للتمثيل التأكسدى فإن أهمية كل من مواقع trans، Cis- methyl، phenyl -´٤ لا تتغير. يحدث تغير مثير للإهتمام حيث أن تفاعل الهيدروكسله عند الموقع الخامس يندرج تحت الأهمية الرابعة لتفاعل الأكسدة في هذين المركبين لمجموعة البيروثريدات. قد يرجع السبب في هذا التغير إلى وجود مجموعة الالفا Cyano. ونفس الحال في حالة الفئران (Ruzo وآخرون عام ١٩٧٨) ولكن قد تنتج كمية صغيرة من hydroxylation-٦ بالإضافة إلى hydroxylation-٥.

يمكن إيضاح الأساس العام لنمط تمثيل البيروثريدات كما فى Permethrin (شكل٤-٢٤). ويمكن أيضاً إيضاح وجود نوعية متداخلة من قوى التحلل(Shono وآخرون عام١٩٧٩وكذا Casida،Shono عام ١٩٧٨). يتم تحديد نسب هذه القوى وفقاً للطبيعة الكيميائية للمشابه وكذا النظم الحيوية. الإتجاه العام أن trans–permethrin كما يبدو من الشكل أكثر حساسية للهجوم الاستراتى عن Cis-permethrin ويبدو هذا الميل واضحاً في الفئران حيث تمثل منتجات الاستريزات لمركب trans-permethrin حوالى٨٩،٣٪ بينما تمثل نواتج التمثيل بفعل إنزيمات الأكسدة ٩،٣٪. بلغت القيم المقابلة في حالة Cis-permethrin حوالى ٦٪، ٢٠,٧٪ على الترتيب.



شكل (٤-٢٤) إنحلال trans- permethrin في الحيوانات . ترتيب النشاط التمثيلى التأكسدى هو على النحو التالى b>a >d = c في الجرذان وكذا d = a> b في الفئران، a> d> c في الذباب المنزلى . الخطوط البيضاء تمثل الفعل الاستريزى والسوداء تمثل تفاعلات الأكسدة (Shono وآخرون عام ١٩٧٩).

وفى حالة الجرذان تصل هذه الأرقام إلى٩١٪ مقابل٨٣،٣ وكذا ٩،١٪ مقابل ٧٤،٣٪ على الترتيب مما يوضح الأهمية النسبية لنظم الأكسدة. وعند أخذ الأكسدة في الإعتبار يبدو أن هناك ثلاثة أماكن حساسة شائعة هى trans- and Cis- methyl groups للجانب الحامضى، الموقع ٤َ- position لحلقة phenyl. تختلف نسب تواجد منتجات هذه التفاعلات من نوع لآخر ولكنها دائماً ما تحتل القمة للمواقع الثلاثة. ولو أن عملية الهيدروكسله عند الموقع ٢َ-position يعتبر تفاعل محدود للغاية إلا أنه من المثير الإشارة إلى أن ذلك يحدث فقط في حالة Cis-permethrin. وقد يكون تمثيل مشتقات phenothrin له علاقة بتمثيل البيرثرين.

خامساً : قائمة المراجع

1. Abou-Donia, M. B., and D. B. Menzel (1968). Biochem. Pharmacol. 17:2143.
2. Ahmed, S., and C. O. Knowles (1970). *J. Econ. Entomol.* 63:1690.
3. Ahmed, M., K., J. E. Casida, and R. E. Nichols (1958). *J. Agr. Food Chem.* 6:740.
4. Aldridge, W. N., and J. M. Barnes (1952). *Nature* 169:345.
5. Andrawes, N. R.,H.W.Dorough, and D. A.Lindquist (1967).*J. Econ. Entomol* 60:979.
6. Anliker, R., E. Beriger, M. Geiger, and K. Schmid (1961).*Helu. Chim. Acta.* 44:1622.
7. Armstrong, D. E., and R. F. Harris (1967). *Agron. Abst.* 57:81.
8. Arthur, B. W., and J. E. Casida (1957). *J. Agr. Food Chem.* 5:186.
9. Arthur, B. W., and J. Casida (1958). *J. Econ. Entomol* 51:49.
10. Bache, C. A., G. G. Gyrisco, S. N. Ferting, E. W. Huddlestion, D. J. Lisk, F. H. Fox, G. W. Trimberger, and R. F. Holland (1960). *J. Agr. Food Chem.* 8:408.

11. Baile, S., P. J. Banyan, B. D. Rennison, and A. Taylor (1969). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 14:13.

12. Baldwin, M. K. J. Robinson, and D. V. Parke (1970). *J. Agr. Food Chem.* 18:1117.

13. Barnes, W. W., and G. W. Ware (1965). *J. Econ. Entomol* 58:286.

14. Barnett, J. E., and H. W. Dorough (1974). *J. Agr. Food Chem.* 22:612.

15. Baron, R. L., and J. D. Doherty (1967). *J. Agr. Food Chem.* 15:830

16. Baron, R. L., A. Sphon, J. T. Chen, E. Lusting, J. D. Doherty, E. A. Hansen, and S. M. Kolbye (1969). *J. Agr. Food Chem.* 17:883.

17. **Bartley, W. L., N. R. Andrawes, E. L. Chancey, W. P. Bagley, W. P. Bagley, and H. W. Spurr (1970).** *J. Agr. Food Chem.* 18:446.

18. **Berry, J. D., and D. A. Stotter (1977).** Chemoshere 6:783.

19. **Blinn, R. C. (1968).** *J. Agr. Food Chem.* 16:441.

20. **Bogdarina, A. A. (1957).** *Plant Phusiol.* (Fiziologiya Rasteny) 4:254.

21. **Bowker, D. M., and J. E. Casida (1969).** *J. Agr. Food Chem.* **17:956.**

22. **Bowman, E. R., L. B. Turnbull, and H. Mckennis, Jr. (1959).** *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 127:

23. **Bowman, J. S., and J. E. Casida (1958).** *J. Econ. Entomol.* 51:838.

24. **Boyland, E., and L. F. Chasseaud (1969).** Biochem. J. 1969:115-987.

25. **Bradbury, F. R. (1957).** *J. Sci. Food Agr.* 8:90.

26. **Bradbury, F. R., and P. Nield (1953).** *Nature* 172:1025.

27. **Bradbury, F. R., and H. Standen (1955).** J. Sci. Food Agr. 6:90.

28. **Bradbury, F. R., and H. Standen (1958).** *J. Sci. Food Agr.* 9:203.

29. **Bradbury, F. R., and H. Standen (1959).** *Nature* 183:983.

30. **Bradbury, F. R., and H. Standen (1960).** *J. Sci. Food Agr.* 11:92.

31. **Brady, U. E., and B. W. Arthur (1961).** *J. Econ. Entomol.* 54:1232.

32. **Bray, M. G., Hybs, S. P. James, and W. V. Thorpe (1953).** *Biochem.* J. 53:266.

33. **Bridges, R. G. (1955).** *J. Sci. Food Agr.* 6:261.

34. **Bridges, R. G. (1959).** *Nature* 184:1337.

35. **Brimfield, A. A., J. C. Street, J. Futrell, and D. A. Chattield (1978).** *Pestic. Biochem. Physiol.* 9(1):84.

36. **Broide, B. B., J. R. Gillette, and B. N. LaDu (1958).** *Annu. Rev. Biochem.* 27:427.

37. **Broniz, H., Z. Biodzinski, and J. Lenicka (1962).** Medycyna Pracy. 13:449.

38. **Brooks, G. (1969).** *Residue Rev*. 27:81.

39. **Brooks, G. T. (1972).** In *Environmental Quality and Safety*. F. Coulston and F. Korte, eds. Georg Thieme, Stuttgart, p. 106.

40. **Brooks, G. T., and A. Harrison (1963).** *Biochem. J*. 87:5.

41. **Brooks, G. T., and A. Harrison (1967a)**. *Life Sci.* 6:681.

42. **Brooks, G. T., and A. Harrison (1967b).** *Life Sci*. 6:1439.

43. **Brooks, G. T., and A. Harrison (1969)**. *Bull Environ. Contam. Toxicol.* 4:352.

44. **Brown, A. W. A. (1971)**. In Pesticides in the Environment. R. White-Stevens, ed., Marcel Dekker. New York, Vol. 1, Part II, p. 457.

45. **Bull, D. L. (1965).** *J. Econ. Entomol*. 58: 249.

46. **Bull, D. L., and D. A. Lindquist (1964).** *J. Agr. Food Chem***.** 12:310

47. **Bull, D. L., D. A. Lindquist and J. Hacskaylo (1963).** *J. Econ. Entomol*. 56:129.

48. **Bull, D. L., D. A. Lindquist and R. R. Grabbe (1967).** *J. Econ. Entomol*. 60:332.

49. **Butts, J. S., S. C. Chang, B. E.Christensen, and C. H. Wang (1953).***Science* 117:699.

50. **Carpenter, C. P., C. S. Weil, P. E. Palm, M. W. Woodside, J. H. Nair III, and H. F. Smyth, Jr. (1961).** *J. Agr. Food Chem*. 9:30.

51. **Casida, J. E. (1963).** *Annu. Rev. Entomol*. 8:39.

52. **Casida, J. E. (1969).** In *Microsomes and Drug Oxidations.* J. R. Gillette, A. H. Conney, G. J. Cosmides, R. W. Estabrook, J. R. Fouts, and G. J. Mannering, eds. Academic Press, New York, pp. 517-530.

53. **Casida, J. E., P. E. Gatterdam, J. B. Knaak, R. D. Lence, and R. P. Niedermeiere (1958).** *J. Agr. Food Chem***.** 6:658.

54. **Casida, J. E. I. McBride, and R. P. Niedemeier (1962).** *J. Agr. Food Chem*. 10:370**.**

55. **Cassil, C. C., and P. E. Drummind (1965).** *J. Econ. Entomol*. 58:356.

56. **Castro, C.** E. **(1964).** *J. Am. Chem*. Soc. 86:2310.

57. **Chadwick, R. W., and J. J. Freal (1972a).** Bull. Environ. Contam. Toxicol. 7:137.

58. **Chadwick, R. W., and J. J. Freal (1972b).** Food Cosmel.Toxicol. 10:789.

59. **Chamberlain, W. F. (1964a).** *J. Econ. Entomol*. 57:119.

60. **Chamberlain, W. F. (1964b).** *J. Econ. Entomol*. 57:329.

61. **Chang, S. C., and C. W. Kearns (1964).** *J. Econ. Entomol.* 57:397.

62. **Chen, P. R., W. P. Tucker, and W. C. Dauterman (1969).** *J. Agr. Food Chem*. 17:86.

63. **Cherrington, A. D., U. Paim, and O. T. Page (1969). J**. Fish. Res. Board Can. 26:47.

64. **Clark, A. G., S. Murphy, and J. N. Smith (1969).** *Biochem. J*. 113:89.

65. **Clemons**, G. D., and R. E. **Menzer** (1968). *J. Agr. Food Chem*. 16:312**.**

66. **Cook, J. W., and G. Yip (1958).** *J. Assoc. Offic. Agr. Chem*. 41:407.

67. **Cook, J. W., J. R. Blake, and M. W. Williams (1957).** *J. Assoc. Offic. Agr. Chem*. 40:664.

68. **Coper, H., H. Herken, and J. Kelmpaw (1951).** *Arch. Exp. Pathol. Pharmakkol*. 212:463.

69. **Coppedge, J. R., D. A. Lindquist, D.L. Bull, and H. W. Dorough (1967).** *J. Agr. Food Chem*. 15:902.

70. **Corey, R.A. (1965).** *J. Econ. Entomol*. 58:112.

71. **Cornish, H. H., and W. D. Block (1959).** *Fed. Proc.* 18:207.

72. **Cueto**, **C., and W. Hayes, Jr. (1962).** *J. Agr. Food Chem*. 10:366.

73. **Dahm, P. A. (1970).** In *Biochemical Toxicology of Insecticides*. R. D. O’Brien and I. Yamamo, eds. Academic Press, New York, pp. 51-63.

74. **Damico, J. N., J. Y. T. Chen, C. T. Costello, and E. A. Haenni (1968).** *J. Assoc. Offic. Anal. Chem*. 51:48.

75. **Datta, P. R. (1970).** *Industrial Med***.** 39:4, 49.

76. **Datta, P. R., E. P. Laug, and A. K. Klein (1964).** *Science* 145:1025.

77. **Dauterman, W. C., and F. Matsumura (1962).** *Science* 138:694.

78. **Dauterman, W. C., J. E. Casida, J. B. Knaak, and T. Kawalczyk (1959).** *J. Agr. Food Chem.* 7:188.

79. **Dauterman, W. C., G. B. Viado, J. E. Casida, and R. D. O’Brien (1960).** *J. Agr. Food Chem*. 8:115.

80. **Dawson, J. A., D. F. Health, J. A. Rose, E. M. Thain, and J. B. Ward (1964**). *Bull. World Health Org.* 30:127.

81. **DeBaum, J. R., and J. J. Menn (1976).** *Science* 191:187.

82. **Deema, P., E. Thompson, and G. W. Ware (1966).** *J. Econ. Entomol*. 59:546.

83. **Diggle, W. M., and J. C. Gage (1951).** *Biochem*. *J*. 49:491.

84. **Dinamarca, M.L., I.Saavedra, and E. Valdes (1969).***Comp. Biochem. Physiol*. 31:269.

85. **Donninger, C., H. D. Hutson, and B. A. Pickering (1967).** *Biochem*. J. 102:26.

86. **Dorough, H. W. (1967).** *J. Agr. Food Chem*. 15:261.

87. **Dorough, H. W. (1968).** *J. Agr. Food Chem*. 16:319.

88. **Dorough, H. W. (1970).** *J. Agr. Food Chem*. 18:1015.

89. **Dorough, H. W., and J. E. Casida (1964).** *J. Agr. Food Chem*. 12:294.

90. **Dorough, H. W., and G. W. Ivie (1968).** *J. Agr. Food Chem*. 16:460.

91. **Dorough, H. W., N. C. Leeling, and J. E. Casida (1963).** *Science* 140:170.

92. **Dorough, H. W., R. B. Davis and G. W. Ivie (1970).** *J. Agr. Food Chem*. 18:135.

93. **DuBois, K. P., J. Doull, and J. M. Coon (1950).** *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 99:376**.**

94. **Durham, W. F., P. Ortega, and W. J. Hayes (1963).** *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 141:111.

95. **Eberie, D. O., and F. A. Gunther (1965). J***. Assoc. Offic. Agr. Chem***.** 48:927.

96. **Eldefrawi, M. E., and W. H. Hoskins (1961).** *J. Econ. Entomol*. 45:401.

97. **Ely, R. E., L. A. Moore, P. E. Hubanks, R. H. Carter, and R. W. Poos (1955).** *J. Dairy Sci.* 38:669.

98. **Essac, E. G., and J. E. Casida (1968).** *J. Insect Physiol***.** 14:913.

99. Essac, E. G., and J. E. Casida (1969). *J. Agr. Food Chem*. 17:539.

100. Esaac, E. G., and F. Matsumura (1979). ***Pestic. Biochem.*** *Physiol*. 10:67.

101. Esaac, E. G., and F. Matsumura (1978). *Bull Contam. Toxicol*. 19:15.

102. Esaac, E. G., and F. Matsumura (1980). *Pestic. Biochem. Physiol*. 13:81.

103. Eto, M., J. E. Casida, and T. Eto (1962). *Biochem. Pharmacol*. 11:337.

104. Feil, V. J., R. D. Hedde, R. G. Zaylskie, and C. H. Zachrison (1970). *J. Agr. Food Chem*. 18:120.

105. Feroz, M., and M. A. Q. Khan (1979). *J. Agr. Food Chem*. 27:95.

106. Fikudo, H., T. Masuda, and Y. Miyahara (1962). *Jpn. J. Appl. Entomol. Zool*. 6:230.

107. Finley, R. B., Jr., and R. E. Pillmore (1963) . *Am. Inst. Biol. Sci. Bull*. 13:41.

108. Fletcher, T. (1959).*World Health Organization Symposium on Pesticides, Barzaville, Republic of Congo WHO/PA/40.60, p.130.*

109. Francis, J. I., and J. M. Barnes (1963). *Bull. World Health Org.* 29:205.

110. Fukami, J., and T. Shishido (1963). *Botyu-Kagaku* 28:77.

111. Fukami, J., I. Yamamoto, and J. E. Casida (1967). *Science* 155:713.

112. Fukami, J., and T. Shishido, K. Fukunaga, and J. E. Casida (1969). *J. Agr. Food Chem.* 17:1217.

113. Fukuto, T. R., R. L. Metcalf, R. B. March, and M. G. Maxon (1954). *J. Am. Chem. Soc.* 76:5103.

114. Fukuto, T. R., R. L. Metcalf, R. B. March, and M. G. Maxon (1955). *J. Econ. Entomol.* 48:347.

115. Gardiner, J., and B. Kilby (1952). *Biochem*. J. 51:78.

116. Gatterdam, P., R. De. F. Guthrie, and T. Bowery (1964). *J. Econ. Entomol*. 57:258.

117. Geissbuhler, H., G. Voss, and R. Anliker (1971). ***Residue Rev***. 37:39.

118. Giannotti, O. (1958). *Sao Paulo Inst. Biol*. 25:253.

119. Gillette, J. R., A. C. Conney, G. J. Cosmides,R. W. Estabrook, J. R. Fouts, and G. J. Mannering, eds. (1969). *Microsomes and Drug Oxidations.* Academic Press, New York, 547 pp.

120. Gilmour, D. (1959). ***Biochemistry of Insects***. Academic Press, New York.

121. Gingell, R. (1973). *Xenobiotica* 3:165.

122. Gram, T. E., and J. R. Fouts (1968). *The Enzymatic Oxidation of Toxicants*. E. Hodgson, ed. North Carolina State University, Raleigh, N. C. p. 47.

123. Grover, P., and P. Sims (1965). Biochemistry 96:521.

124. Gunther, F. A., R. C. Blinn, E. Benjamini, W. R. Kinkade, and L. D. Anderson (1959). *J. Agr. Food Chem*. 7:330.

125. Hall, W. E., and Y. P. Sun (1965). *J. Econ. Entomol*. 58:845.

126. Harker, H. P., B. Frahm, C. Schultz, and W. Dontenwill (1970). *Biochem. Pharmacol*. 19:495.

127. Hartley, G. (1951). 15th International Chemistry Congress, New York.

128. **Hartley, G. S. (1954).** *Chem. Ind***.** 1954:529.

129. **Hassall, K. A. (1971).** *Pestic. Biochem. Physiol*. 1:259.

130. **Hassall, K. A. and T. J. Forrest (1972).** *Nature New Biol*. 236:214.

131. **Hassan, A., and S. M. A. D. Zayed (1965).** *Can. J. Biochem*. 43:1271.

132. **Hassan, A., S. M. A. D. Zayed and F. M. Abdel-Hamid (1965).** *Biochem. Pharmacol*. 14:1577.

133. **Heath, D., and P. Casapieri (1951).** *Trans. Faraday Soc*. 47:1093.

134. **Heath, D., D. Love, and M. Llewwllyn (1952)**. *J. Sci. Food Agr*. 3:60, 69.

135. **Hennessy, D. J. (1965).** *J. Agr. Food Chem*. 13:218.

136. **Hitchocock, M., and S. D. Murphy (1967).** *Biochem. Pharmacol*. 16:1801.

137. **Hodgson,E.,ed.(1968).** *The Enzymatic Oxidation of Toxicants*. Proceedings of a conference held at North Carolina State University, Raleigh, N. C., 229 pp.

138. **Hodgson, E., J. E. Casida (1961).** *Biochem. Pharmacol*. 8;179.

139. **Hodgson, E., J. E. Casida (1962).** *J. Agr. Food Chem*. **10:208.**

140. **Hodgson, E., and A. P. Kulkarni (1979).** *Pharmacol. Ther*. 8(2):379-475.

141. **Hodgson, E., and F. W. Plapp (1970).** *J. Agr. Food Chem*. 18:1048.

142. **Hodgson, E., and L. G. Tate (1976).** In Insecticide Biochemistry and Physiology. C. F. Wilkinson, ed. Plenum Press, Press, New York, P. 115.

143. **Hoffman, R., and A. Lindquist (1952).** *J. Econ. Entomol*. 45:233.

144. **Hollingworth, R. M. (1969).** *J. Agr. Food Chem.* 17:987.

145. **Holmstead, R. L. (1976).** *J. Agr. Food Chem*. 24:620.

146. **Hucker, H. B., J. R. Gillette, and B. B. Brodie (1959**). *Nature* 183:47.

147. **Hustson, D. H., D. A. A. Akintonwa, and D. H. Hathway (1967).** *Biochem. J.* 102:133.

148. **Hustson, D. H., B. A. Pickering, and C. Donninger (1968).** Biochem. J. 106:20.

149. **Oshida, M., and P. Dahm (1965a).** *J. Econ. Entomol*. 58:602.

150. **Ishida, M., and P. Dahm (1965a).** *J. Econ. Entomol*. 58:383.

151. **Jaques, R.**, and M. J. Bein (1960). *J. Arch. Toxikol*. 18:316.

152. **Jensen, J., C. Cueto, W. Dale, C. Rothe, G. Pearce, and A. Mattson (1957).** *J. Agr. Food Chem*. **5:919.**

153. **Jones, A. R. (1970).** *Biochem. Pharmacol*. 19:603.

154. **Juchau, M. R., J. Krasner, and S. J. Yaffe (1970).** *Biochem. Pharmacol*. 19:443.

155. **Kamienski, F. X. And J. E. Casida (1968)**. Abstracts the 155th American Chemical Society, Washington, D. C.

156. **Kapoor, I. P., R. L. Metcalf, R. F. Nystrom, and G. K. Sangha (1970)**. *J. Agr. Food Chem*. 18:1145.

157. **Kearns, C. W. (1965). Annu. Rev. Entomol. 1:123.**

158. **Khalifa, S., R. L. Holmstead, and J. E. Casida (1976).** J. Agr. Food Chem. 24:277.

159. **Kikal, T. and J. N. Smith (1959).** *Biochem*. J. 71:48.

160. **Kilby, B. (1953).** *Chem. Ind*. 1953:856.

161. **Kimura, T., and A. W. A. Brown (1964).** *J. Econ. Entomol*. 57:710.

162. **Klein, W. (1972).** In *Environmental Quality and Sfety*. F. Coulston and F. Korte, eds. Georg Thieme, Stuttgart, p. 164.

163. **Klein, W., W. Muller, and F. Korte (1968).** *Leibigs Ann. Chim*. 713:180.

164. **Knaak, J. B. (1971).** *Bull. World Health Org*. 44:121.

165. **Knaak, J. B. and R. D. O'brien (1960).** *J. Agr. Food Chem*. 8:198.

166. **Knaak, J. B. and L. J. Sullivan (1967)**. *J. Agr. Food Chem*. 15:1125.

167. **Knaak, J. B., M. J. Tallant, W. J. Bartley, and L. J. Sullivan (1965).** *J. Agr. Food Chem*. 13:537.

168. **Knaak, J. B., M. J. Tallant, and L. J. Sullivan (1966).** *J. Agr. Food Chem***.** 14:573.

169. **Knowles, C. O., and A. K. Sen Gupta (1970).** *J. Econ. Entomol*. 63:856.

170. **Kojima, K., and R. D. O'Brien (1968).** *J. Agr. Food Chem*. 16:574**.**

171. **Koransky, W., J. Portig, H. Vohland, and I. Klempar (1964).** *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol*. 247:49.

172. **Korte, F., and H. Arent (1965).** Life Sci. 4:2017.

173. **Krueger, H. R., and R. D. O'Brien (1959).** *J. Econ. Entomol.* 52:1063.

174. **Krueger, H. R.,J. E.Casida, and R. P. Niedermeier (1959).** *J. Agr. Food Chem*.7:182.

175. **Krueger, H. R., R. D. O'Brien, and W. C. Dauterman (1960).** *J. Econ. Entomol.* 53:25.

176. **Ku, T. Y., and J. L. Bishop (1967).** *J. Econ. Entomol*. 60:1328.

177. **Kuhr, R. T. (1970).** *J. Agr. Food Chem***.** 18:1023.

178. **Kuhr, R. T. And J. E. Casida (1967).** *J. Agr. Food Chem*. 15:814.

179. **Kutschinski,A. H. (1961).** *J. Agr. Food Chem*. 9:365.

180. **Kutz, F. W., G. W. Sovocool, S. Strassman, and R. G. Lewis (1976).** *Bull. Environ. Contam. Toxicol***.** 16:9.

181. **Lamoureux, G. L., R. H. Shimabukuro, H. R. Swanson, and D. S. Frear (1969).** Abstract, Agriculture and Food Chemistry Division, 157th American Chemical Society Meeting, Minneapolis, Minnesota.

182. **Lang, E., F. Kunze, and C. Pickett (1951)**. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med*. 3:254.

183. **Lawrence, J. H., R. P. Barron, J. Y. t. Chen, P. Lombardo, and W. R. Benson (1970)**. *J. Assoc. Offic. Anal. Chem*. 53:261.

184. **Leeling, N. C., and J. E. Casida (1966).** *J. Agr. Food Chem*. 14:281.

185. **Lewis, J. B. (1969).** *Nature* 224:917.

186. **Lewis, J. B. and R. M. Sawicki (1971).** *Pestic. Biochem. Physiol*. 1:275.

187. **Lichtenstein, E. P. and T. W. Fuhremann (1971).** *Science* 172:589.

188. **Lindquist, D.A.E.C. Burns, C. P. Pant, and P. A. Dahm (1958).** *J. Econ. Entomol.* 51:204.

189. **Lipke, H., and Chalkley (1962).** Biochemistry 85:109.

190. **Lipke, H., and C. Kearns (1959).** *J. Biol. Chem.* 234:2123.

191. **Lipke, H., and C. Kearns (1960).** *Adv. Pest Control Res*. 3:253.

192. **Ludwig, G., and F. Korte (1965).** *Life Sci*. 4:2027.

193. **Ludwig, G., J. Wies, and F. Korte (1964).** *Life Sci.* 3:123.

194. **Madhukar, B. V., and Matsumura (1979).** Pestic. Biochem. Physiol. 11:301.

195. **Main, A. R. (1960).** *Biochem*. J. 64:10.

196. **Main, A. R. and P. E. Braid (1962).** Biochem. J. 84:255.

197. **March, R. B., T. R. Fukuto, R. L. Metcalf, and M. G. Maxon (1956a).** *J. Econ. Entomol*. 49:185.

198. **March, R. B., R. L. Metcalf, T. R. Fukuto, and F. A. Gunyher (1956 b).** *J. Econ. Entomol*. 49:679.

199. **Matsumura, F., and A. W. A. Brown (1961).** *J. Econ. Entomol*. 54:1176.

200. **Matsumura, F., and A. W. A. Brown (1963).** *J. Econ. Entomol*. 56:381.

201. **Matsumura, F., and C. J. Hogendijk (1964a).** *J. Agr. Food Chem.* 12:447.

202. **Matsumura, F., and C. J. Hogendijk (1964b).** *Entomol. Exp. Appl*. 7:179.

203. **Matsumura, F., and J. O. Nelson (1971).** *Bull. Environ. Contam. Toxicol*. 5:489.

204. **Mattews, H. B., and F. Matsumura (1969).** *J. Agr. Food Chem*. 17:845.

205. **Mattews, H. B., J. D. Mckinney, and G. W. Lucier (1971).** *J. Agr. Food Chem*. **19:1244.**

206. **Mattson, A. M., and V. A. Sedlak (1960).** *J. Agr. Food Chem*. 8:107.

207. **Mckennis, H., Jr., L. B. Turbull, S. L. Schwartz, E. Tamaki, and E. R. Bowman (1962).** *J. Boil. Chem*. 237:541.

208. **Mckennis, H., Jr., L. B. Turbull, and E. R. Bowman (1962).** *J. Boil. Chem*. 238:719.

209. Mckinney, J. D., H. B. Matthews, and L. Fishbein (1972). *J. Agr. Food Chem*. 20:597.

210. Mehendale, H. H., and H. W. Dorough (1972). In *Insecticide-Pesticide Chemistry*. A. S. Tahori, ed., Gordon and Breach, London, Vol. I. p. 15.

211. Menzel, D. B., S. M. Smith, R. Miskus, and W. M. Hoskins (1961). *J. Econ. Entomol. 54:9.*

212. Menzer, R. E., and J. E. Casida (1965). ***J. Agr. Food*** *Chem*. 13:102.

213. Menzer, R. E., and W. C. Dauterman (1970). *J. Agr. Food Chem*. 18:1031.

214. Metcalf, R. L. (1955). *Organic Insecticides*, Interscience, New York**.**

215. Metcalf, R. L. and R. B. March (1953a). *Science* 117:527.

216. Metcalf, R. L. and R. B. March (1953b). *Ann. Enromol*. Soc. Am. 46:63.

217. Metcalf, R. L., R. B. March, T. R. Fukuto, and M. G. Maxon (1954). *J. Econ. Entomol.* 47:1045.

218. Metcalf, R. L., R. B. March, T. R. Fukuto, and M. G. Maxon (1955). *J. Econ. Entomol.* 48:364.

219. Metcalf, R. L., T. R. Fukuto, and R. B. March (1957). *J. Econ. Entomol*. 50:338.

220. Metcalf, R. L., T. R. Fukuto, and R. B. March (1959). *J. Econ. Entomol*. 52:44.

221. Metcalf, R. L., T. R. Fukuto, C. Collins, K. Borck, J. Burk, H. T. Reynolds, and M. F. Osman (1966). *J. Agr. Food Chem.* 14:579.

222. Metcalf, R. L., M. F. Osman, and T. R. Fukuto (1967). *J. Econ. Entomol* 60:445.

223. Metcalf, R. L., T. R. Fukuto, C. Collins, K. Borck, S.A. El-Aziz, R. Munoz, and C. C. Cassil (1968). *J. Agr. Food Chem.* 16:300.

224. Miskus, R., D. Blair, and J. E. Casida (1965). *J. Agr. Food Chem.* 13:481.

225. Miyake, S., Kearns. and H. Lipke (1957). *J. Econ. Entomol* 50:359.

226. Miyamoto, J. (1959). *Boryu-Kagaku* 24:130.

227. Miyamoto, J. (1964a). *Agr Biol Chem* 28:411.

228. Miyamoto, J. (1964b). *Agr Biol Chem* 28:422.

229. Miyamoto, J. (1970). *In Biochemical Toxicology of* Insecticides. R. D. O´Brien and I. Yamamoto, eds. Academie Press, New York, p. 115.

230. Miyamoto, J., and Y. Sato (1965a). *Botyu-Kagaku* 30:45.

231. Miyamoto, J., and Y. Sato (1965b). *Botyu-Kagaku* 30:49.

232. Miyamoto, J., Y. Sato, T. Kadota, and A. Fujinami (1963a). *Agr Biol Chem* 27:669.

233. Miyamoto, J., Y. Sato, T. Kadota, A. Fujinami and M. Endo (1963b). *Agr Biol Chem* 27:381.

234. Miyata, T., and F. Matsumura. (1971). *Pestic. Biochem. Physiol.* 1:267.

235. Miyata, T., and F. Matsumura. (1972). *J. Agr. Food Chem.* 20:30.

236. Motello, A. (1965). *Can. J. Biochem. Physiol.* 43:1289.

237. Motello, A., A. Vardanis, and E. Y. Spencer (1968). *Can. J. Biochem.* 46:885.

238. Morrison, A. B., and I. C. Munro (1965). *Can. J. Biochem.* 43:33.

239. Mostafa, I. Y., A. Massan, and S. M. A. D. Zayed (1965).*Z, Naturjorsch.* 20b:67.

240. Mounter, L. A., L. T. H. Dien, and A. Chanutin (1955). *J. Biol Chem* 215:691.

241. Mucke, W., K. O. Alt, and O. Esser. (1970). *J. Agr. Food Chem.* 18:208.

242. Mullin, C. A., and B. D. Hammock (1980). *Anal. Biochem.* 106:476.

243. Mullin, C. A., and B. D. Hammock (1982). *Arch. Biochem Biophys.* 216:423.

244. Nachtomi, E., E., Alumot. and A. Bondi (1966). *Isr. J. Chem.* 4:329.

245. Nakatsugawa, T., and P. A. Dahm (1962). *J. Econ. Entomol* 55:594.

246. Nakatsugawa, T., and P. A. Dahm (1965). *J. Econ. Entomol* 58:500.

247. Nakatsugawa, T., and P. A. Dahm (1967). *Biochem Pharmacol* 16:25.

248. Nakatsugawa,T., and M. A. Morelli (1976). *In Insecticide Biochemistry* and Physiology. C. F. Wilkinson, ed. Plenum Press, New York, p:61.

249. Nelson, O., and F. Matsumura (1973). *Arch.*. Enuoron. Toxicol. 1:224.

250. Niessen, H., H. Tietz. and H. Frehse. (1962). *Pylanzenschutz-Nachr.* 15:125.

251. Niessen, H., H. Tietz. G. Hecht, and G. Kimmerle. (1963). *Arch. Toxikol.* 20:44.

252. Nolan, J., and R. D. O´Brien. (1970). *J. Agr. Food Chem.* 18:802.

253. O´Brien, R. D. (1960). *Toxic Phosphorus Esters. Academic Press, New York.*

254. O´Brien, R. D. (1967). *Insecticides: Action and Metabolism. Academic Press. New York.* 332 pp.

255. O´Brien, R. D. and E. Y. Spencer (1953). *J. Agr. Food Chem.* 1:946.

256. O´Brien, R. D. and L., S. Wolfe (1959). *J. Econ. Entomol* 52:692.

257. O´Brien, R. D. S. D. Thorn. and R. W. Fisher (1958). *J. Econ. Entomol* 51:714.

258. O´Brien, R. D. W. C. Dauterman, and R. P. Niedermeier (1961). *J. Agr. Food Chem.* 9:41.

259. O´Brien, R. D. E. C. Kimmel, and P. R. Sferra (1965). *J. Agr. Food Chem.*13:366.

260. Ohkawa, H., H. Kaneko, H. Tsuji, and J. Miyamoto (1979). *J. Pestic. Sci.*4(2):143.

261. Omura, T., and R. Sato (1964). *J. Biol. Chem.* 239:2379.

262. Oonnithan, E. S., and J. E. Casida (1966). *Bull Enciron. Contam. Toxicol.*. 1:59

263. Oonnithan, E. S., and J. E. Casida (1968). *J. Agr. Food Chem.*16:28.

264. Oppenoorth, F. J. (1954). *Nature.* 173:1000.

265. Oppenoorth, F. J., V. Rupes, S. El Bashir, N. W. H. Houx, and S. Voerman (1972). *Pestic. Biochem. Physiol.* 2:262.

266. Owens, R. M., and H. M. Novotny (1958). *Contrib, Boyle Thompson Inst.* 19:464.

267. Pankaskie, J., F. Fountaine, and P. Dahm (1952). *J. Econ. Entomol* 45:51.

268. Pardue, J., R., E. A. Hansen, R. P. Barron, and J.Y.T. Chen (1970). *J. Agr. Food Chem.*18:405.

269. Parke, D.V., and R. T. Williams (1969). *Br. Med. Bull.* 25:256.

270. Pasarela, N. R., R. G. Brown, and C. B. Shatfer (1952). *J. Agr. Food Chem.*10:7.

271. Perry, A. S. (1960). *J. Agr. Food Chem* .8:266.

272. Perry, A. S., And A. Buckner (1958). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 7:620.

273. Peterson, J. E., and W. H. Robison (1964). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 6:321.

274. Phillips, D. D., G. E. Pillard, and S. B. Soloway (1962). *J. Agr. Food Chem* .10:217.

275. Pinto, J., M. Camien, and M. Dunn (1965). *J. Biol. Chem.* 240:2148.

276. Plapp, F. W., and J. E. Casida (1958a). *J. Econ. Entomol* 51:800.

277. Plapp, F. W., and J. E. Casida (1958b). *J. Econ. Entomol* 6:662.

278. Polen, P. B., Hester, and J. Benziger (1971). *Bukk Enuiron. Contam. Toxicol.* 5:521.

279. Poonawalla, N., and F. Kone (1964). *Life Sci.* 3:1496.

280. Ray, J. W. (1958a). *Eiochem.* Pharmacol. 16:99.

281. Reed, W. T., and A. J. Forgash (1968). *Science.* 160:1232.

282. Reed, W. T., and A. J. Forgash (1970). *J. Agr. Food Chem.*18:475

283. Richardson, A.(1965). Tunstall Laboratory, Shell Research Ltd. (Indirectly cited from Baldwin et al., 1970).

284. Richardson, A., M. Baldwin, and J. Robinson (1968). ***J. Chem. Ind.*** 17:588.

285. Robbins, J. D., J. E. Bakke, C. Fjelstul, G. O. Alberts. and V. J. Feil (1969). Abstracts of the 157 th American Chemical Society Meeting, Minneapolis, Minnesota.

286. Robbins, J. D., J. E. Bakke, and V. J. Feil (1970). *J. Agr. Food Chem.*18:130

287. Robbins, W. E., T. L. Hopkins, and G. W. Eddy (1956). *J. Econ. Entomol* 49:801.

288. Robbins, W. E., T. L. Hopkins, and G. W. Eddy (1957). *J. Agr. Food Chem.*5:509.

289. Rowlands, D. G. (1964). *J. Sci. Food Agr*. 15:824

290. Rowlands, D. G. (1965). *J. Sci. Food Ag.* 16:325

291. Rusotf, L., W. Waters, J. Ghosson, J. Frye. Jr., L. Newsom, E. Burns, W. Warthel, and R. Murphy (1962). *J. Agr. Food Chem.*10:377.

292. Rusotf, L., R. Temple, R. Meyeres, L. Newsom, E. Burns, W. Barthel. C. Corley, and A. Allsman (1963). *J. Agr. Food Chem.*11:289.

293. Ruzo, L. O., T. Unai, and J. E. Casida (1978). *J. Agr. Food Chem.* 26:918.

294. Ruzo, L. O., J. L. Engel, and J. E. Casida (1979). *J. Agr. Food Chem* .27:725.

295. San Antonio, J. (1959). *J. Agr. Food Chem* .7:322.

296. Sanderson, D. M., and E. F. Edson (1964). *Br. J. Ind. Med.* 21:52.

297. Schayer, R. W. (1956). *Br. J. Pharmacol.* 11:472.

298. Schlagbuer, A. W. J., and B. G. L. Schlagbauer (1972a). *Residue Reu..* 42:85.

299. Schlagbuer, B. G. L., and A. W. J. Schlagbauer (1972b). *Residue Reu..* 42:1.

300. Schrader, G. (1963). *Die Entwicklung neuer insektizider Phosphorsaure-Ester.* Verlag Chemie, Weinheim.

301. Schuphan, I., K. Ballschmiter, and G. Tolo (1968). *Z naturjorsch.* 23b:701.

302. Schwarz, H., and W. Dedek (1968). *Zetralbl. Veterinaermed..* 12b:653.

303. Schwemmer, B., W. P. Cochrane, and P. B. Polen (1970). *Science.* 169:1087.

304. Self, L. S., F. E. Guthrie, and E. Hodgson (1964). *Nature* 204:300.

305. Sen Gupta, A. K., and C. O. Knowles (1970). *J. Econ. Entomol.* 63:10.

306. Seume, F. W., and R. D. O'Brien (1960). *J. Agr. Food Chem* .8:36.

307. Shishido, T., K.Usui, M. Sato, and J. Fukami (1972a). *Pestic. Biochem. Physiol. 2*:51.

308. Shishido, T., K.Usui, and J. Fukami (1972b). *Pestic. Biochem. Physiol. 2*:27.

309. Shono, T., and J. E. Casida (1978). *J. Pestic. Sci. 3*:156.

310. Shono, T., K. Ohsawa, and J. E. Casida (1979). *J. Agr. Food Chem.* 27:316.

311. Shrivastava, S. P., M.Tsukamoto, and J. E. Casida (1969). *J. Econ. Entomol.* 62:483.

312. Sims, P., and P. Grover (1965). *Biochem. J.* 95:156.

313. Slade, M., and J. E. Casida (1970). *J. Agr. Food Chem.* 18:467.

314. Smith, J. N. (1955a). *Biol. Reu..* 30:455.

315. Smith, J. N. (1955b). *Biochem. J..* 60:436.

316. Smith, J. N. (1962). *Annu. Reu. Entomol,* 7:465.

317. Soderlund, D. M., and J. E. Casida (1977). *Am. Chem. Soc.Symp. Ser.* 42:162.

318. Spencer, E. Y., R. D. O'Brien, and R. W. White (1957). *J. Agr. Food Chem.* 5:123.

319. Stenersen, J. (1957). *J. Econ. Entomol.* 62:1043.

320. Sternburg, J., and C. W. Kearns (1952). *J. Econ. Entomol.* 45:497

321. Sternburg, J., and C. W. Kearns (1956). *J. Econ. Entomol.* 49:548s

322. Sternburg, J., C. W. Kearns, and W. Bruce (1950). *J. Econ. Entomol.* 43:214.

323. Sternburg, J., C. W. Kearns and H. Mooregield (1954). *J. Agr. Food Chem.* 2:1125.

324. Sterner, J. H. (1949). *Ind, Hyg. Toxicol..* 2:753.

325. Stoddard, G., G. Bateman, J. Shupe, J. Harris, H. Bahler, L. Harris, and D. Greenwood (1954).In *Proceedings of the Annual Meeting, Western Diuision of the American Dairy Association Progress Report,* Vol. 35. American Dairy Association, Chicago, p.295.

326. Stohlman, E., and M. Smith (1950). *Adu. Chem. Ser* 1:228.

327. Street, J. C., and S. E. Blau (1972). *J. Agr. Food Chem.* 20:395.

328. Sutherland, G. L., J. W. Cook, and R. L. Baron. (1970). *J. Assoc. off. Anal. Chem.* 53:993.

329. Symms, K. G., and M. R. Juchau. (1972). *Drug. Metab. Dispos.* 2:194.

330. Tashiro, S., and Matsumura (1977). *J. Agr. Food Chem.* 25:872.

331. Tashiro, S., and F. Matsumura (1978). *Arch. Enuiron. Contam. Toxicol..* 7:113.

332. Terranova, A., and G. W. Ware (1963). *J. Econ. Entomol.* 56:596.

333. Terranova, A. C., and M. M. Crystal (1970). *J. Econ. Entomol.* 63:455.

334. Terriere, L. C., R. B. Boose, and W. T. Roubal (1961). *Biochem.* J. 76:620.

335. Tonelli, P., and R. March (1954). *J. Econ. Entomol.* 47:602.

336. Townsend, M. G., and J. R. Busvine (1969). *Entomol.Exp. Appl.* 12:243.

337. Tsukamoto, M. (1959). *Botyu-Kagaku.* 24:141.

338. Tsukamoto, M. (1960). *Botyu-Kagaku.* 25:156.

339. Turnbull, L. B., E. R. Bowman, and H. Mckennis, Jr (1960). *Fed. Proc.* 19:268.

340. Turner, D. M. (1969). *Biochem. J.* 115:889.

341. Uchida, T. and R. D. O’Brien (1967). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10:89.

342. Uchida, T., W. C. Dauterman, and R. D. O’Brien (1964). *J. Agr. Food Chem.* 12:48.

343. Van Asperen, K., and F. J. Oppenoorth (1954). *Nature.* 173:1000.

344. Vardanis, A., and L. Crawford (1964). *J. Econ. Entomol.* 57:136.

345. Vickery, D. S., and B. W. Arthur (1960). *J. Econ. Entomol.* 53:1037.

346. Walker, C. H. (1969). *Life Sci. 8:1111 (Part II).*

347. Ware, G. W. (1967). Research Circular 151. Ohio Agricultural Research Development Center, Wooster, Ohio.

348. Wedemter, G. (1968). *Life Sci.* 7:219

349. Weeks, D. E. (1967). *Bull. World Health Org.* 37:499.

350. Weidhaas, D. E. (1959). *J. Assoc. Offic. Agr. Chem..* 42:445.

351. Welling, W., and P. T. Blaakmeer (1971). In *Pesticide Chemistry.* A. S. Tahori, ed. Gordon and Breach, London, Vol. 2, p.61.

352. Welling, M., A. W. De Vries, and S. Voeman (1974). *Pestic Biochem. Physiol.* 4:31.

353. Wells, A. L., Z. Stelmach, G. E. Guyer, and E. J. Benne (1958). *Mich. State Uniu. Agr. Exp. Sta. Quart. Bull.* 40:786.

354. Whetstone, R. R., D. D. Phillip, Y, P, Sun, and L. F. Ward, Jr. (1966). *J. Agr. Food Chem.* 14:352.

355. Wilkinson, C. F. (1968). *In The Enzymatic Oxidation of Toxicants.* E. Hodgson, ed., North Carolina State University, Raleigh, N. C., p.113.

356. Wilkinson, C. F., R. L. Metcalf, and T.R. Fukuto (1966). *J. Agr. Food Chem.* 14:73.

357. Williams, E., R. W.Meikle, and C.T. Redemann (1964a). *J. Agr. Food Chem.* 12:457.

358. Williams, E., R. W.Meikle, and C.T. Redemann (1964b). *J. Agr. Food Chem.* 12:453.

359. Williams, R. T. (1959). *Detoxication Mechanusms, 2nd ed. Wiley, New York.*

360. Winteringham, F. P. W., A. Harrison, and P. M. Bridges (1955). *Biochem. J.* 61:357.

361. Wit, J. G., and H. Van Genderen (1966). *Biochem. J.* 101:698.

362. Wong, D., and L. Terriere (1965). *Biochem.Pharmacol.* 14:1542.

363. Yamamoto, I., and J. E. Casida (1966). *J. Econ. Entomol.* 59:1542.

364. Yamamoto, I., and J. E. Casida (1967). *Abstracts of the 153rd Meeting of the American Chemical Society, Miami, Florida.*

الفصل الخامس
الدراسات التوكسيكولوجية فى الحشرات
TOXICOLOGICAL STUDIES IN INSECTS

أولاً : نفاذية المبيدات الحشرية خلال جليد الحشرات

١- مورفولوجيا جليد الحشرات

٢- كيوتيكل الحشرات كغشاء

٣- حواجز الجليد

٤- العوامل التى تؤثر على معدل النفاذية

٥- تأثير المواد الحاملة والمذيبات

ثانياً : مسار دخول المبيدات الحشرية داخل جسم الحشرة

ثالثاً : قائمة المراجع

الفصل الخامس
الدراسات التوكسيكولوجية فى الحشرات
TOXICOLOGICAL STUDIES IN INSECTS

أولاً: نفاذية المبيدات الحشرية خلال جليد الحشرات
PENETRATION OF INSECTICIDES THROUGH THE INSECT CUTICLE

يتكون سطح الجسم فى الحشرات من جدار صلب يعرف بالكيوتيكل Cuticle. ويبدو من الوهلة الأولى أن هذا الحاجز يؤثر بشكل رئيسي على دخول المبيدات الحشرية. ولكن هناك سببان رئيسيان لزيادة مستوى حساسية الحشرات لدخول المبيدات عن طريق الجليد مقارنة بالثدييات هما:-

١- كبر السطح المعرض للمبيد فى الحشرات بالنسبة للحجم وذلك مقارنة بالثدييات

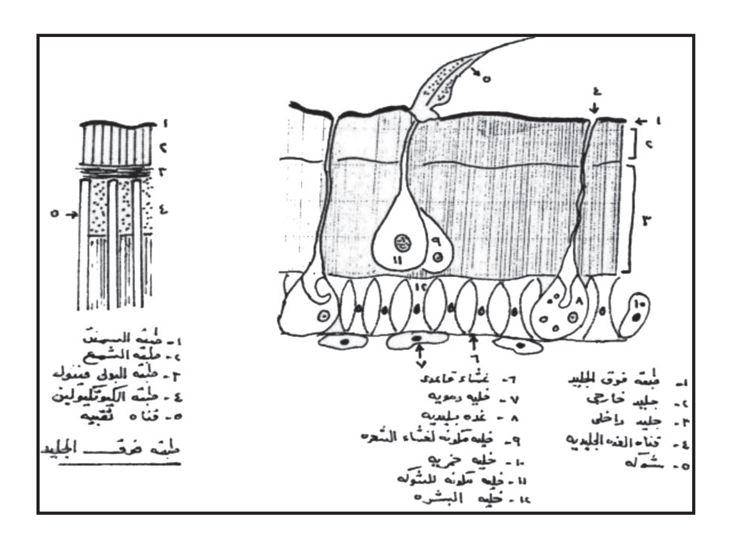
٢- جليد الحشرات من النوع الكاره للماء Hydrophobic (أى المحب للدهون Lipophilic) وعليه يمكن أن يقاوم الجفاف Desication والغرق Drowning. ومن الجدير بالذكر أن معظم المبيدات الحشرية الحديثة غير قطبية Apolar وعليه فإنها من السهل أن تنفذ عبر جليد الحشرات. وفى المقابل فإن جلد الثدييات مقاوم نسبياً لدخول المبيدات الحشرية. وكنتيجة لذلك فإنه من المعروف أن السمية الحادة الفمية Acute oral toxicity للمبيد الحشري أعلى كثيراً فى الثدييات عن السمية بالملامسة بينما نجد أن السمية بالملامسة أو الفمية تكون تقريباً متساوية في الحشرات. وعليه فإن النفاذية خلال الجليد في الحشرات هي في الغالب الطريق أو المسار الرئيسي للمبيد وفى بعض الحالات يمكن أن تدخل المبيدات الحشرية عن طريق الفم والجهاز التنفسي وغيره من نقاط الضعف مثل قرن الإستشعار والعين والرسغ.

١- مورفولوجيا جليد الحشرات Morphology of the Insect Cuticle

يبلغ سمك جليد الحشرات من ٦٠-٧٠ ميكرون ويتكون من طبقة فوق الجليد Epicuticle والجليد الخارجي Exocuticle والجليد الداخلي Endocuticle (شكل٥-١). ويوجد أسفل الجليد طبقة البشرة Epidermis والغشاء القاعدي Basal membrane. يفرز الجليد بواسطة خلايا هيبودرمية Hypodermal ويبدو فى البداية ذا لون فاتح- طرى- مرن- رطب. في معظم الحشرات يصبح الجليد صلب وغامق فى فترة زمنية وجيزة. هذه العملية يطلق عليها التصلب Sclerotization وهى نتيجة دبغ Tanning البروتين بواسطة الكينونات Quinones. يطلق على الطبقة المتصلبة طبقة الجليد الخارجي والباقي الجليد الداخلي. كما يطلق على كل من الجليد الخارجي والداخلي الجليد الأولى Procuticle.

ومن الجدير بالذكر أن طبقة فوق الجليد Epicuticle تعتبر غاية في الأهمية بالنسبة لنفاذ المبيد الحشري. وتتكون طبقة فوق الجليد من طبقة رقيقة من البروتين المدبوغ مشبع على سطحه الخارجي بالليبيدات أو الشمع. وقد يرقد فوقها طبقة من الشحم Grease (مثل الصراصير blattids)

أو طبقة سميكة من الشمع Wax (مثل الحشرات القشرية Coccids) أو طبقة رقيقة من مادة السمنت Cement. باقي طبقة فوق الجليد الموجود خلف طبقة الشمع يطلق عليها الكيوتيكيولين Cuticuline وهى عبارة عن بروتين مخلوط بفينولات عديدة البلمرة بحيث تكون قشرة صلبة ويبلغ سمكها حوالي ٣ ميكرون. طبقة فوق الجليد مقاومة للأحماض القوية (التي تذيب الباقي من طبقات الجليد). وهى غير منفذة للماء Impermeable to water ولكنها تذوب بواسطة القواعد (القلويات) القوية وتنفذ بواسطة المذيبات الدهنية مثل الأسيتون والكلوروفورم. وظيفة طبقة فوق الجليد هي منع مرور المحتوى المائي خارج الجسم عبر الجليد وبالتالي يحمى الحشرة من الجفاف.



شكل (٥-١) قطاع فى جليد حشرة نموذجى

يمثل الماء ٧٠٪ من طبقة الجليد الداخلي ويحتوى على بللورات من الكيتين مرتبة بالتوازي مع سطح الجليد ولكنها ذات دوران كامل مع السطح ومغمور في المادة الخلالية الـ Arthopodin (بروتين قابل للذوبان في الماء). الجليد الخارجي الذي يتصلب لونه غامق- صلب- جاف- غير مرن وهو غير قابل للذوبان في الماء. ويفرز الجليد في معظم الحشرات بواسطة قنوات ثقبية Pore canals لتصل إلى سطح الجليد من خلايا Hypodermal. وهى عموماً ترقد عند طبقة فوق الجليد ولو أنه في بعض الحشرات (مثل الصرصور الأمريكي) تمتد عبر طبقة فوق الجليد. ويخرج من كل خلية هيبودرمية ما يزيد عن ٣٠٠ قناة ثقبية (الصرصور الأمريكي) ولو أنه فى بعض الحشرات تكون غير كثيفة Sparse أو غير موجودة بالجليد (يرقات البعوض).

توجد الغدد الجليدية Dermal glands في جليد العديد من الحشرات وهى تفرز الشمع أو الشحم (مثل غمدية الأجنحة) أو مواد الرائحة (مثل حرشفية الأجنحة). في العديد من الحشرات مثل التي تحتوى على تكوين متصلب مثل الذباب ونحل العسل والدبابير يزود الجليد بشعيرات حسية Hair sensilla. وتنغمد هذه الشعيرات الحسية في أغشية دائرية صغيرة وهى دائماً رقيقة لتسمح بالحركة الحرة للشعيرة الحسية.

٢- كيوتيكل الحشرات كغشاء Insect Cuticle as Membrane

كيوتيكل الحشرات مكون بدرجة عالية لمنع جفاف الجسم. تتبخر قطرة الماء التي تبلغ حجم أى حشرة في عدة دقائق. يتميز الكيوتيكل ليس فقط بدرجة مقاومة عالية لفقد الماء عن طريق البخر Evaporation ولكن أيضاً بقوة إمتصاص أو تشرب الماء Absorb water. وفى هذا الصدد لوحظ أن قطرات الماء الموجودة على أرجل الصرصور تظهر في القصبات الهوائية. كما وجد Lees عامي (١٩٤٧،١٩٤٦) أن العديد من أنواع القراد يمكن أن تأخذ الماء من الهواء طالما أنه بعيد عن التشبع ويتم الدخول خلال الكيوتيكل ضد مستوى تركيز Against the Concentration gradient الماء ولو أن سرعة النفاذ بطيئة نوعاً.

تقاوم طبقتي السمنت والشمع التى تقاوم نفاذ الماء من الخارج أيضاً دخول المبيدات الحشرية إلى حد معين ولكن يمكن إسراع الدخول بشكل كبير بعد كحت Abrasion أو إزالة هذه الطبقات. ومن الواضح أن وجود مذيبات الشمع تسهل مرور المواد السامة إلى الحشرات. بإعتبار أن هناك عاملين هامين يؤثرا على معدل نفاذ أى مادة خلال كيوتيكل الحشرات وهما:-

١- طبيعة الكيوتيكل كغشاء

٢- طبيعة المادة خاصة من حيث القطبية Polarity. دعنا نفترض أن كيوتيكل الحشرة هو غشاء رقيق متماثل ويتم إنتشار المادة خلاله. فإن معدل الإنتشار في الوسط المتجانس على درجة حرارة وضغط ما يمثل بالمعادلة التالية :

$$\partial c/\partial t = a^2(\partial^2 c/\partial X^2 + \partial^2 c/\partial Y^2 + \partial^2 c/\partial Z^2) \qquad (1)$$

حيث t يمثل الزمن و c يمثل تركيز المادة و a يمثل الإنتشار و x ، y ، z وهى عبارة عن ٣ أبعاد محورية. الإنتشار خلال الكيوتيكل يمكن تمثيله كمشكلة وحيدة البعد كما يلي:-

$$dc/dt = a^2 \cdot \partial^2 c/\partial X^2 \qquad (2)$$

حيث أن dc/dt هي سرعة الإنتشار مع الأخذ فى الإعتبار التغير فى التركيز وتمثل قيم d^2c/dx^2 التغير في معدل التركيز ضد الكثافة × للغشاء. والآن دعنا نفترض أن التركيز الأصلي عالي جداً وثابت وعليه فإن معدل التغير فى مستوى التركيز يمكن تحديده بواسطة المادة في خلية الإنتشار (خارج الغشاء) وبالتالي يمكن أن تكتب المعادلة كما يلي

$$dc/dt = K(C_0 - C_i) \qquad (3)$$

حيث أن Co هو التركيز الأصلي المعامل فئ خلية الإنتشار، C_i هو التركيز النهائي في خلية الإنتشار (داخل الغشاء)، K هو ثابت(Danielli ،Davison عام ١٩٥٢). إذا أخذ في الإعتبار تقدير ثابت الإنتشار Diffusivity constant كوظيفة لمساحة وحجم خلية الإنتشار يمكن كتابة المعادلة كما يلي:

$$dc/dt = (PA/V)(C_0 - C_i) \quad (4)$$

حيث P هي ثابت النفاذية، V هو حجم خلية الإنتشار، A هي مساحة الثابت بين المادة والغشاء وبإعادة ترتيب المعادلة رقم (٤) يمكن الحصول على الكمية الحقيقية التي تنفذ ويمكن التعبير عنها كمايلي:-

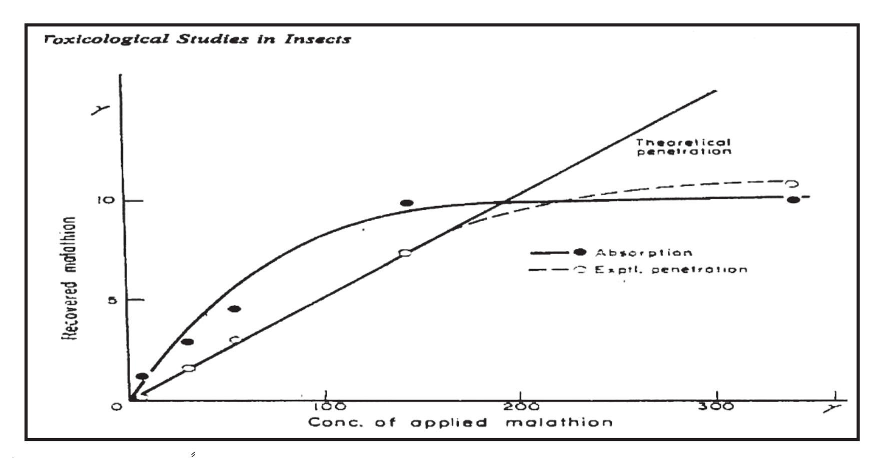
$$\int_0^{C_i} \frac{dc}{C_0 - C_i} = \int_0^t \frac{PA}{V} dt \quad (5)$$

$$\ln \frac{C_0}{C_0 - C_i} = \frac{PA}{V} t \quad (6)$$

$$\frac{C_0}{C_0 - C_i} = e^{PAt/V} \quad (7)$$

$$S = \frac{C_i}{V} = \frac{C_0}{V}(1 - e^{-PAt/V}) \quad (8)$$

وتبعاً للمعادلة رقم (٨) فإن معدل النفاذية يجب أن يرتبط بتركيز المادة المعاملة وكذا دليل لزمن النفاذية أو تبعاً للمعادلة رقم (٦) فإن لوغاريتم النسبة المئوية لمتبقي المادة خارج الغشاء يرتبط سلباً بالزمن. وفى هذا الصدد قام Matsumura عام (١٩٦٣) بقياس معدل النفاذية عند المعاملة القمية للملاثيون المشع خلال الحلقة الصدرية الأولى للصرصور ووجد أن معدل النفاذية عند التركيزات المنخفضة يزيد عن القيمة المتوقعة وفقاً للقوانين السابقة حيث أنه عند التركيزات العالية فإن الشكل يأخذ الإتجاه المفلطح (شكل٥-٢).



شكل (٥-٢) نفاذية وإمتصاص الملاثيون بالنسبة للتركيز المعامل قمياً في الصرصور الأمريكي

٣- حواجز الجليد Cuticle barriers

يحدد وضع المبيد في النفاذ داخل جسم الحشرة خواصه الطبيعية فالسموم المعدية ليس لها القدرة الكافية على الذوبان في الدهون حتى تنجح كمبيد بالملامسة كما أن درجة تطايرها منخفضة بحيث لا تصلح كمدخن. وعموماً فإن معظم المبيدات الحشرية التي تنجح كمبيدات بالملامسة لها

القدرة على الذوبان في الدهون. ويتسلح الجليد بمجموعة من الموانع أو الحواجز تقف في طريق المبيد وتعيق تقدمه ويعمل المبيد على كسب المعركة لصالحه بالتغلب عليها ويمكن ترتيب هذه الحواجز على النحو التالي:-

٣.١- الشعر Hairs

كلما زادت كثافة الشعر على سطح جسم الحشرة كلما زادت مقاومة الحشرة لنفاذ المبيد.

٣.٢- الشمع Wax

تفرز بعض الحشرات مثل المن طبقة سميكة من الشمع تعمل كدرع واقي من نفاذ المحاليل المائية وتحتاج هذه الحشرات لمحاليل ذات درجة ذوبان عالية في الزيوت وذات درجة بخر منخفضة حتى يمكن مكافحتها بنجاح.

٣.٣- طبقة فوق الجليد Epicuticle

أول حاجز حقيقي في طريق المبيد ورغم صغر سمكها إلا أنها تعمل على إستبعاد الماء والمواد المحبة له بينما تسمح بمرور المواد المحبة للدهون – وهناك علاقة طردية بين درجة ذوبان المبيد في الدهون ومستوى سميته كمبيد بالملامسة. كما تعمل هذه الطبقة على منع دخول المركبات ذات القابلية العالية للتحلل بينما تسمح بمرور المواد ضعيفة التحلل. وعليه فإن سرعة نفاذ المبيد الحشري داخل هذه الطبقة إنما يحكمه تركيبه الكيماوي. وإزالة طبقة فوق الجليد تؤدى إلى توقف القدرة الإختيارية لهذه الطبقة.

٣.٤- طبقة الجليد الخارجى Exocuticle

ثاني الحواجز الحقيقية تزداد درجة مقاومة الحشرة للمبيد بزيادة سمك هذه الطبقة. وقد لوحظ أن الحشرات ذات طبقة الاسكليروتين السميكة (الحشرات الكاملة للخنافس) تظهر مقاومة أعلى للمبيدات الملامسة مقارنة بغير المقواه بطبقة الإسكليروتين مثل المن واليرقات الأسطوانية.

٣.٥- طبقة الجليد الداخلى Exocuticle

يمثل أسمك الحواجز وأكثرها مرونة، وهى تعمل على حماية طبقة البشرة – وكلما أزداد سمك هذه الطبقة طالت المدة التي يحتاجها المبيد لإحداث تأثيره. ويرجع إرتفاع درجة مقاومة اليرقات الاسطوانية للمبيدات مع تقدم العمر إلى زيادة سمك الجليد. ويرى البعض أنه متى وصل المبيد إلى هذه الطبقة فإن المعركة تكون لصالحه.

× نقاط الضعف التي تسمح بدخول المبيد خلال الجليد

Vulnerable points of entry through cuticle

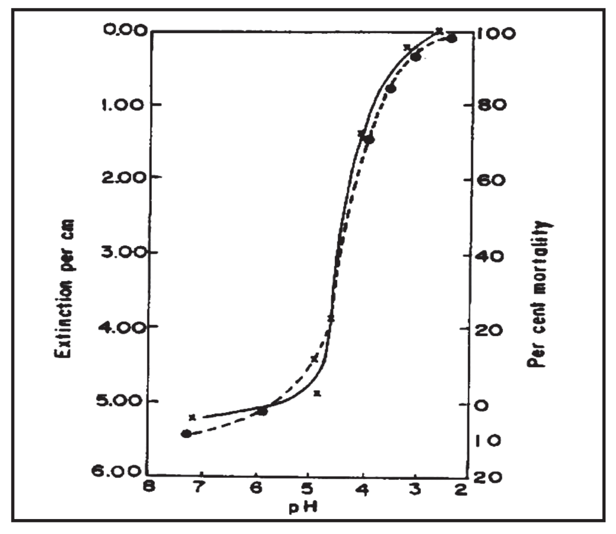
هناك نقاط ضعف كثيرة في الحشرات تعمل كمنافذ تسمح بتخلل ودخول المبيد الكيماوي خلال الجليدبسهولة أكثر من المناطق الأخرى وأهمها يتركز في منطقتي الرأس والصدر. وتشمل مناطق الضعف ما يلي: أجزاء الفم- قرون الإستشعار- الأجنحة- الأرجل- الغشاء بين العقلي- الشعيرات الحسية- قنوات الغدد الجليدية- القنوات الثقبية.

وعموماً تستجيب اليرقات الاسطوانية للمبيد عند المعاملة على مقدم الجسم مقارنة بمؤخر الجسم كماأن معاملة السطح الظهري أكثر حساسية من البلورا والسطح البطنى (لقربه من الحبل العصبي البطنى) أكثر حساسية من السطح الظهري.

٤- العوامل التى تؤثر على معدل النفاذية Factors Influencing the Rate of Penetration

٤.١- طبيعة المبيدات الحشرية الكيميائية Chemical Nature of Insecticides

هناك عامل آخر يؤثر على معدل النفاذية وهو قطبية Polarity المركب نفسه . وعموماً يجب أن يؤخذ في الإعتبار أن معدل النفاذية يرتبط مباشرة بمستوى وقدرة المركب على الذوبان فى الدهون Liposolubility حيث أن الطبقات الخارجية للكيوتيكل غير قطبية Apolar. المثال الواضح على العلاقة بين درجة السمية ومستوى تحلل مركب Dinitro-O-cresol (DNOC) يبدو فى شكل (٥-٣). حيث أن مركب DNOC مقاوم للتحلل فى الوسط الحامضى ($pH_٢$) وبالتالي يظهر مستوى عالي من السمية تحت الظروف الحامضية. بينما يبدو المركب عديم السمية تحت الظروف المتعادلة حيث يزداد معدل تحلله وإنهياره. وعموماً فعند مستوى حموضة $pH_٢$ يموت جميع بيض الإفستيا المختبرة بينما عند $pH_٥$ لا يتأثر بيض الإفستيا. وعند حموضة $pH_٥$ يتحلل٥٠٪ من DNOC. وأقل من $pH_٥$ يصبح المركب غير قطبى وبالتالى يتمتع بصفات السمية لإرتفاع معدل نفاذيته.



شكل (٥-٣) العلاقة بين السمية بالملامسة وتحلل مركب DNOC. الخط المنقط يمثل قياس التحلل Photometrically والخط غير المتقطع يمثل نسبة موت بيض الإفستيا (Dierick عام ١٩٤٣).

مركب النيكوتين يتحلل (ويصبح قطبي) في الوسط الحامضى بينما يكون غير قابل للتحلل (غير قطبي) في الوسط القاعدي وعليه يصبح أكثر سمية في المحاليل القاعدية. ولو أنه أتضح أن جزيء النيكوتين والنيكوتين المتأين يحدثا شلل ثم الموت في الصرصور الأمريكي بمعدلات متساوية عند الحقن داخل سائل الجسم مما يوضح أن الإختلافات فى السمية يمكن تقديرها بمعدل النفاذية داخل الكيوتيكل.

تم الإشارة إلى أن مركب الانابسين Anabasine الالكلويدى المعامل بالملامسة رشاً في محلول قلوي له سمية على المن مرتين قدر الموجود فى محلول حامضي لكبريتات الانابسين.

ومن الخطورة الإعتقاد بأن السمية تعتمد فقط على معدل النفاذية. حيث أن سمية المبيدات الحشرية قد تعتمد أيضاً على عوامل أخرى مثل مسار الإنتقال إلى الجهاز العصبي المركزي– المسافة إلى الهدف (الجهاز العصبي)– نفاذية المبيد عبر الغلاف العصبي حيث يزداد معدل النفاذية بالنسبة للمركبات القابلة للذوبان في الدهون.

بإستخدام طرق التتبع الإشعاعي Radiotracer techniques إختبر Olson، O´Brien عام (١٩٦٣) معدل النفاذية لأربعة مبيدات حشرية ومركبين الكتروليتى خلال الحلقة الصدرية الأولى للصرصور الأمريكي واستخلصا أن النفاذية Permeability ترتبط مباشرة بالقطبية (جدول٥-١). بمعنى آخر أن المركبات القطبية تنفذ أسرع من المركبات الأقل قطبية (Lipophilic) . هذا الإستنتاج يختلف تماماً عن النظرية المقبولة لنفاذية المبيدات الحشرية.

جدول (٥-١) نصف وقت إختفاء المحاليل من السطح ومعامل التجزىء

Compound	Half-time (min)	Partition coefficient olive oil/ H_2O
K_2HPO_4	9	-
H_3PO_4	16	0.1
Dimethoate	27	0.34
Paraoxon	55	4.06
Dieldrin	320	64.0
DDT	1584	316.0

وقد أوضح Olson، O´Brien أن السبب فى زيادة النفاذية مع القطبية هي أنه مع طريقة المعاملة القمية فإن المادة المذابة عموماً تدخل إلى الجزء الدهنى فى الكيوتيكل وعليه فإنه لا يتمكن من السماح بنفاذ الدهون أو أى مواد مخلوطة بالدهون. ولهذا فإن المادة المذابة يجب أن تسمح بنفاذ المادة القطبية نسبياً مثل البروكيوتيكل (يتكون من الكيتين والبروتين عالي القطبية). وأيضاً تميل المركبات عالية عدم القطبية إلى البقاء في طبقة الشمع بفوق الجليد. وبوضوح فإن طريقة النفاذية تعتمد ليس فقط على طبيعة المركب إنما أيضاً على الطريقة التي يتم بها وجود المركب على سطح الكيوتيكل.

٢.٤- تأثير تكوين الكيوتيكل Effects of Cuticular Components

يرجع معدل النفاذية بواسطة المحاليل المذابة فى كيوتيكل مستأصلExcised cuticle بالماء على كلا الجانبين إلى درجة ذوبان الماء في هذه المحاليل. ولو أن ذلك قد يكون حقيقياً في الحالة الخاصة التي يكون فيها الكيوتيكل مشبع بالماء ويكون مرتبط في الماء الذي يحتوى على الإلكتروليتات إلا أن ذلك لا يمثل إتجاه عام لطريقة النفاذية في معظم أنواع المبيدات الحشرية والتي تعامل دائما قمياً أو بالملامسة على سطح الكيوتيكل حيث يمثل نظام المبيد الحشري مع الشمع الموجود فى طبقة فوق

الجليد مكون خارجي بينما يكون نظام المبيد الحشري مع سائل الجسم هو المكون الداخلي. حينما يتم إلتقاط المبيد الحشري بواسطة ليبيد الكيوتيكل فإنه ينتشر تدريجياً من نقطة الملامسة حتى يصل إلى الإتزان الذي يحكمه خصائص الإحتجاز Partitioning properties الخاصة بالمركب فى مقابل مكونات أنسجة الجسم وأيضا بواسطة تركيز المبيد الحشري الأولى. وعليه فإن مكونات الكيوتيكل تلعب دوراً هاماً فى هذا الإتجاه.

بالنسبة للمبيدات الحشرية القطبية فإن وجود الليبيدات سوف يزيد من معدل نفاذية المبيد الحشري الموجود وبالنسبة للمبيدات الحشرية غير القطبية المحبة للدهون Apolar Lipophilic يمكن توقع العكس (Gerolt عام ١٩٦٩).

وعلى الجانب الأخر فإن ليبدات الكيوتيكل ليست المواد الوحيدة التي تؤثر على معدل الالتقاط والنفاذية للمبيدات الحشرية. على سبيل المثال أتضح أن وجود الكيتين يعتبر عامل هام في تحديد مستوى الإلتقاط السهل لمركب DDT بواسطة الحشرات وغيرها من مفصليات الأرجل حيث أن هذا المركب له قدرة توافق عالية مع الكيتين.

فى النهاية يمكن إستخلاص أن هناك على الأقل ثلاثة عوامل رئيسية تلعب أدواراً هامة في تحديد الكمية الحقيقية من المبيد الحشري التي تنفذ عبر جدار الجسم فى الحشرات وهى:

١- القدرة على الذوبان في الدهون (أو القطبية)

٢- التوافق مع مكونات الكيوتيكل غير الليبيدات (مثل البروتين والكيتين)

٣- الذوبان فى الهليموليمف.

وباعتبار الصورة الكاملة لإلتقاط ونفاذية المبيد الحشري فإنه من المهم تحديد إصطلاح العامل المحدد Limiting factor والذي يتحكم في الكمية الحقيقية للمبيد الحشري التي تدخل الجسم. على سبيل المثال في حاله متبقيات رش المبيد الحشري فإن درجة الذوبان في الدهون تصبح ذات أهمية قصوى نظراً لأن الالتقاط الأولى (المبدئى) بواسطة الحشرات هو العامل المحدد. وفرضياً عندما يوجد المبيد الحشري على الحشرة (الرش المباشر أو المعاملة القمية) فإن درجة الذوبان فى الهيموليمف (محلول مائي) تصبح هامه نظراً لأن هذا العامل يحدد معدل وكمية النفاذ خلال طبقة الدهون فى الكيوتيكل إلى سائل الجسم المائي. أوضحت النتائج المتحصل عليها بواسطة كل من Treherne عام (١٩٥٧)، Olson وO'Brien عام (١٩٦٣) هذه الخاصية. الإمتصاص خلال مكونات الكيوتيكل قد يلعب دوراً وسيطاً كعامل يساعد على الالتقاط الأولى للمبيد وفى نفس الوقت فإن المبيد الحشري في الكيوتيكل قد يعمل كمخزن Reservoir وكوسيط Mediator بين الليبيد والطبقات المائية فى الكيوتيكل.

٥- تأثير المواد الحامله والمذيبات Effect of Carriers and Solvents

١.٥- الزيوت Oils

إضافة الزيت إلى تحضيرات أو تجهيزات المبيدات الحشرية غالباً ما تزيد من مستوى السمية. وقد وجد Tattersfield وآخرون عام (١٩٤٧) أن مبيد DDT في محلول البنزين تزداد مستوى سميته

من ٤-٦ أضعاف المعلق المائي ضد حشرة *Macrosiphum*. تزيد إضافة الزيت إلى الروتينون درجة سميته بوضوح. وفى العديد من الحالات فإن المحاليل الزيتية لمبيد Chlordane تكون سامة للحشرات التي لا تتأثر نسبياً بواسطة مساحيق أو معلقات هذا المبيد.

المذيبات الزيتية المستخدمة كمواد حاملة للمبيدات الحشرية تعتبر غير قطبية نسبياً كما أنها لا تذوب في الماء ولا تتحلل وتفتقر إلى مجاميع نشطة. المبيدات الحشرية المحبة للدهون تذوب في هذه المركبات. وجد أن الكيروسين (أو الكلوروفورم) يعمل على إزالة المكونات الليبيديه من التركيب المرتبط بالبروتين فى تكوين ليبوبروتين الكيوتيكل.

معاملة الكيوتيكل مع مواد حاملة غير قطبية (المذيبات) تسمح للمركبات القطبية بالنفاذ وعليه يساعد الكيروسين فى نفاذ الكحولات والكيتونات والأحماض الدهنية والأمينات والفينولات

تقوم الزيوت كمواد حاملة بما يلي:

١- تزيد من فرصة المبيد في الإرتباط بسطح جسم الحشرة (المركب غير القطبي في المذيب يرتبط بالمادة العضوية).

٢- تعمل على تكسير الشمع في طبقة الجليد بإذابته.

٣- تحدث خلل فى نظام إرتباط البروتين داخل الكيوتيكل

وعموماً كلما زاد المحتوى الزيتي كلما زاد مستوى سمية المبيد الحشري.

واحد من النظريات الهامة تشير إلى أن المبيدات الحشرية البللورية وغير القابلة للذوبان في الماء تكون غير فعاله عندما تحقن فى فراغ جسم الحشرة. لاحظ Fisher عام (١٩٥٢) هذه الظاهرة في الذباب المنزلي بإستخدام بللورات DDT داخل جسم الحشرة. كما أكد Gerolt عام (١٩٦٩) هذه الظاهرة في الذباب المنزلي بالمعاملة ببللورات الديلدرين أو ورق الترشيح المشبع بالديلدرين في فراغ البطن. أوضحت النتائج وجود ثلاثة من المبيدات الفسفورية العضوية الحشرية وهى الدايكلوروفوس والكلورفيفنوفوس والميثيل باراثيون لم تكن سامة بنفس المستوى عند معاملتها داخلياً على ورق ترشيح دون إستخدام المذيب مقارنة بالمعاملة القمية الخارجية بإستخدام الأسيتون. وعليه فإن درجة الذوبان لهذه المبيدات الحشرية التي لا تذوب في الماء فى ليبيدات الكيوتيكل أحياناً بمساعدة بعض المذيبات تبدو خطوة هامة جدا فى مستوى نفاذيتها. هذه الملاحظة دعمت أيضاً من خلال الدراسة التي قام بها Benezet، Forgas عام (١٩٧٢b) حيث أتضح أن التخلص من ليبيدات الكيوتيكل تقلل بدرجة كبيرة من معدل نفاذية الملاثيون. وعليه فإن المبيدات الحشرية الذائبة فى ليبيدات الكيوتيكل أو الاسيتون قد تنتشر في الجسم بسهولة. وعموماً فإن كمية الاسيتون لها أهمية قصوى في تقدير فاعلية الديلدرين المحقون في الذباب المنزلي حيث تنخفض درجة السمية بدرجة كبيرة عندما ينخفض حجم الاسيتون المستخدم من ٣, إلى ٠٣, ميكروليتر.

على الجانب الآخر هناك تأكيد على أن المعاملة الخارجية الزائدة لزيت غير قطبي لها تأثيرات محددة على النفاذ خاصة مع المبيدات الحشرية المحبة للذوبان فى الدهون (Gerolt عام ١٩٦٩) وهذا

عكس تأثيرات المذيبات أو الزيوت الحاملة القطبية ذات نقطة الغليان المنخفضة. على سبيل المثال أشار Wigglesworth عام (١٩٤٢) أن فعل البيرثرينات يمكن إسراعه بإضافة الزيوت الخفيفة (ذات نقطة الغليان المنخفضة) إلى المستحضرات (جدول٥-٢) بينما الزيوت النباتية لها تأثير معاكس. من المحتمل أن الزيوت غير القطبية ذات نقطة الغليان المرتفعة والزيوت النباتية يعملان كمخزن للمبيدات الحشرية غير القطبية ومن ثم تسبب إبطاء حقيقي لمعدل الانتشار من الكيوتيكل إلى باقي الأنسجة. ويمكن توقع تأثيرات معاكسة بالنسبة للمبيدات الحشرية القطبية. وقد أشار Gardiner ، Ahmed عام (١٩٦٧) أن الملاثيون المخفف في زيت معدني أكثر سمية من الملاثيون المركز المعامل قمياً على الجراد الصحراوي.

جدول (٥-٢) معدل نفاذية البيرثرينات مع مخاليط من بعض الزيوت الحاملة فى بقة الرودنيس

Oil	Boiling point (C)	Time to paralysis
White spirit	150-200	2 hr
Odorless distillate	200-200	4 hr
Fraction, high b.p.	260-360	6 hr
Fraction, high b.p.	320	6-28 hr
Olive, castor, or sesame oil	-	1½-3 days

From Wigglesworth (١٩٤٢)

٢.٥- المواد الناشرة Detergents

تعمل المواد الناشرة على تكوين كوبري Bridge بين المواد المحبة للدهون والمواد القابلة للذوبان في الماء ومن ثم تزيد من نفاذية المبيدات الحشرية. وجد Korda ،Richards عام(١٩٤٨) أن المواد الناشرة تعمل على إحداث خلل ليس فقط في طبقة الليبويد منطقة فوق الجليد ولكن أيضاً في طبقات البروتين فى الجليد الداخلي. والخصائص التي تجعل من هذه المواد أكثر تأثيراً هي كما يلي: -

١- درجة كافية من ذوبان الليبيدات تسمح بنفاذ وإستحلاب الشمع في طبقة فوق الجليد

٢- درجة ذوبان كافية في الماء

٣- القدرة على النفاذ في طبقة السمنت الخارجي في فوق الجليد

٣.٥- المساحيق Dusts

مكافحة الحشرات بإستخدام المساحيق وسيلة قديمة وما زال لها فاعلية من وجهة النظر التطبيقية. فالفحم النشط و أوكسيدات وكربونات المغنسيوم والكالسيوم ومسحوق الألومينا جميعها لها فاعلية لا يمكن تجاهلها فى مكافحة بعض أنواع الآفات الحشرية. تتضمن طريقة فعل هذه المساحيق سحب ماء ودهون الجسم من الحشرة إلى الخارج (الجفاف من خلال كشط أو كحت سطح الكيوتيكل). المواد الهيجروسكوبية مثل الفحم النشط تمتص الرطوبة مباشرة إلى جزئيات

المسحوق. وفى حالة المواد غير الهيجروسكوبية (البيروفيليت والالومينا) يتمزق الجليد مما يسمح بفقد الرطوبة من الداخل إلى الهواء الخارجي المحيط. وعموماً فإن المساحيق غير فعالة على مستوى رطوبة نسبية ١٠٠٪ وتزداد فاعليتها مع زيادة الجفاف فى الجو المحيط.

وجد Beament عام (١٩٤٥) أن المساحيق الخاملة يمكن أن تبلمر الطبقات الخارجية للشمع أو الشحم على سطح طبقة فوق الجليد. كما تمتص السليكا الليبيدات مما يحدث خللا في طبقة الشمع. كما لاحظ Forgash ،Benezet عام (١٩٧٢b) إنخفاض الليبيدات بواسطة مسحوق الفلورسيل دون الكشط فى الذباب المنزلي مما يؤدى إلى إنخفاض مستوى النفاذية بشدة عند المعاملة بعد ذلك بالملاثيون مع الأسيتون. يسبب الكشط الميكانيكي الجائر للكيوتيكل على الجانب الآخر زيادة فى النفاذية لنفس المركب في الصرصور الأمريكي (Matsumura عام ١٩٦٣). الطبقات الداخلية لمنطقة فوق الجليد يحدث لها أيضاً خلل ميكانيكي نتيجة للحركات الذاتية للحشرة. وعموماً فإن الكشط يسهل من دخول تجهيزات المبيدات الحشرية الملامسة والمساحيق.

ثانياً : مسار دخول المبيدات الحشرية داخل جسم الحشرة
ROUTES OF INSECTICIDE ENTRY INTO INSECTS

نظراً للنسبة الكبيرة لسطح الكيوتيكل مقارنة بباقى سطح الجسم فإن نفاذ المبيدات الحشرية خلال الكيوتيكل يعتبر بلا شك أحد العوامل الهامة لدخول المبيدات الحشرية. وتملك الحشرات العديد من نقاط الضعف المعرضة الخارجية يمكن أن يدخل من خلالها المبيد الحشري مثل الجهاز القصبي والفم أو أى أعضاء حس معرضة. وقد لاحظ Roy وآخرون عام (١٩٤٣) أن معظم البيرثريم يدخل عن طريق الثغور التنفسية بدلاً من مروره خلال الكيوتيكل. وعموماً فإن مكان الدخول يعتمد إلى حد كبير على نوع المبيد الحشري فمثلاً إذا كان المبيد الحشري ذو درجة ضغط بخارى عالي فإنه يتجه للمرور خلال الثغور التنفسية أو قرن الإستشعار. وإذا كان المبيد الحشري محب لدرجة عالية للذوبان في الدهون (مثلDDT والديلدرين) فإن النفاذ الرأسي خلال الهيموليمف يبدو محدوداً (Gerolt عام١٩٦٦). في حالات أخرى فإن الدخول خلال أعضاء الحس والجهاز القصبي والغشاء بين العقلي قد يكون هام للغاية. إذا تم تناول المبيد الحشري مع المادة الغذائية (في حالة الطعم) فإنه يدخل طبيعياً خلال الفم. من المعروف أن بعض المواد الكيميائية مثل الزرنيخات والفلوريدات غير العضوية يمكن أن تدخل جسم الحشرة خلال هذا الطريق. وعموماً بالنسبة للنفاذ عبر الكيوتيكل أشار Matsumura عام (١٩٥٩) أن الكمية الأكبر التي تم إلتقاطها من مبيد الملاثيون كانت عبر أرجل الحشرة (جدول٥-٣) ولو أنه من المعروف بالنسبة للنشاط المتخصص (يعادل كمية المبيد مقسوم على وزن العضو) أن الجهاز القصبي يظهر قدراً عالياً من إلتقاط وجمع الملاثيون. وفى تجربة أجريت بغلق الثغور التنفسية في الصرصور الأمريكي بطبقة من السمنت المطاط (جدول٥-٣) أوضحت النتائج أن الملاثيون يلعب دوراً محدوداً للغاية في القصبة الهوائية بالنسبة لعملية الالتقاط الكلى للمبيد، مما يوضح أن المسار عبر الأرجل هو الأكثر أهمية فى هذا النوع من تطبيق المبيدات الحشرية.

جدول (٥-٣) نفاذية وتوزيع الملاثيون فى الصرصور الأمريكي.

Organs	Malathion recovered (counts /3 min)	Weight of organs (mg)	Specific activity (counts/3 min /mg)
Tracheal system[b]	272	3.8	71.5
Cuticle exclusive of head	3.938	284.8	13.8
Head and antennae	947	53.2	17.8
Legs	11.700	283.1	41.4
Intestines and fat tissues[b]	1…173	255.2	4.6

From Matsumura (1959)

تم دراسة معدل إستجابة كل من الصرصور الأمريكي والشرقي والألماني الناتجة من المعاملة بالنيكوتين أو الكيروسين في مناطق متعددة من الحشرة ووصل إلى الإستنتاج بأن معظم التفاعلات السريعة يمكن الحصول عليها من معاملة المنطقة العنقية البطنية. وقد ظهر أن تأثيرات النيكوتين تعتمد على مدى القرب من العقدة العصبية الكبيرة في الحشرة. في يرقات حشرة *Tenebrio* فإن الإستجابة السريعة مع متوسط زمن الظهور الأول للإرتجافات بإستخدام مبيد النيكوتين هي ناتج معاملة Ventrum pro and mesonota. ويبدو أن مناطق الصدر والرأس تمثل نقاط ضعف للعديد من المبيدات الحشرية الملامسة. بالنسبة للذباب والحشرات الكاملة من البعوض ونحل العسل يعتبر الرسغ واحد من النقاط والمسارات المهمة لدخول DDT نظراً لوجود مستقبلات حسية بالرسغ خلف الكيوتيكل الرقيق مباشرة (Hayes، Liu عام ١٩٤٧). فى الغالب تكون متبقيات المبيدات الحشرية عديمة التأثير ضد الحشرات التي تفتقر إلى وجود مستقبلات حسية في الرسغ (مثل خنافس *Epilachna* وبق*Oncopeltus*). وقد وجد Gerolt عام (١٩٦٩) ما يتفق مع هذا الإستنتاج حيث أشار إلى قصر زمن الصدمة الصارعة في الذباب المنزلي (المبيد الحشري أكثر سمية) وذلك حينما يتم معاملة الديلدرين في الفخذ الأمامي والبلورا الوسطية (جدول٥-٤).

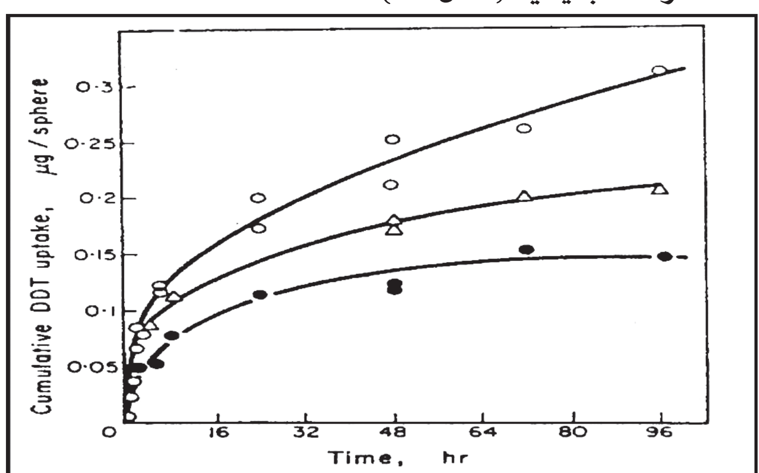
جدول (٥-٤)الإختلافات في زمن الصدمة الصارعة بعد المعاملة بالديلدرين فى مناطق مختلفة في الذباب المنزلي.

Locus of application	Relative knockdown time (min)
Dorsally to fourth abdominal segment	100
Scutellum	105
Dorsally between compound eyes	85
Labellum	41
Fore tibia	32
Mesopleuron	33

From Gerolt (1969).

وعموماً يعتقد أن زيادة سمك ومستوى تصلب كيوتيكل الحشرة عائق لنفاذية المبيد الحشري. وفى الحقيقة وجد Matsamura عام (١٩٥٩) أن حشرة الصرصور الأمريكي البالغ حديثة الإنسلاخ

تلتقط من ٣-٤ مرات من مبيد الملاثيون مقارنة بالحشرة ذات الجليد المدبوغ الغامق ولو أن معظم الملاثيون يتم إستعادته في الجليد نفسه. بينما لم يجد Lewis عام (١٩٦٥) أى إختلافات في حالة DDT مع الذباب المنزلي. من المحتمل أن إختلاف القطبية تلعب بعض الدور في هذا الصدد. وبالنسبة لمستوى السمك Thickness لوحظ إنخفاض مستوى حساسية أربعة أنواع من يرقات حرشفية الأجنحة تجاه البيرثرينات مع زيادة درجة سمك الكيوتيكل في اليرقات. هذه الحقيقة العامة لا تمتد أكثر من مقارنة أنواع قريبة من الناحية التقسيمية أو البيئية. على سبيل المثال في حالة يرقات ذات الجناحين فإن الكيوتيكل المنفذ في حشرة *Corethrum plumicornis* يصل سمكه ٢ ميكرون فقط بينما الكيوتيكل المنفذ فى حشرة *Chironomus plumosum* يصل سمكه إلى٧ ميكرون. بالنسبة للأجزاء المختلفة من جسم حشرة ما فإن الأجزاء رقيقة الكيوتيكل تعتبر نقاط ضعف للحشرة بالنسبة للمبيدات الحشرية. وفى الواقع يبدو أن المبيدات الحشرية تصل إلى المساحات بين العقلية وتنفذ عبر الغشاء بين العقلي بينما الكيوتيكل السميك مثل ما هو موجود فى الترجات يبقى مقاوماً للنفاذ. وقد وجد Lewis عام (١٩٦٥) إرتباط بين مسطح الجسم من الكيوتيكل الرقيق ومعدل نفاذية DDT فى الذباب المنزلي. ومعظم المناطق الحساسة لنفاذية DDT مغطاة بطبقة رقيقة ذات ثقوب تحوى فتحات القنوات الجليدية (شكل٥-٤).



شكل (٥-٤) معدل إمتصاص DDT (معامل قمياً) خلال منطقتين مختلفتين فى حشرة *Phormia terraenovae* . الدوائر المفتوحة تمثل معاملة قرن الإستشعار للذباب الحى والدوائر المغلقة تمثل المعاملة بحشرات ميتة. المثلث المفتوح يمثل معاملة Genae للذباب الحى .

تؤثر المبيدات الحشرية على الحالة الفسيولوجية والسلوك لدى الحشرات. والسؤال المطروح هل يزداد معدل النفاذية أو ينخفض مع مثل هذه التغيرات؟. وقد أجرى Armstrong وآخرون عام (١٩٥١) تجربة على معدل نفاذية مشابهات BHC في حشرة *Calendra granaria* (جدول٥-٥) ووجد أن المشابه جاما هو أكثر المشابهات سمية نظراً لعدم قطبيته الكافية للنفاذ خلال الكيوتيكل الخارجي كما أن درجة ذوبانه في الماء كافية لأن يحمل إلى الهيموليمف داخل الجسم إلى منطقة التأثير. المشابه دلتا أكثر نفاذية من المشابه جاما خلال الكيوتيكل الخارجي ولكنه أكثر حباً للدهون

بدرجة تمنع إنتقاله داخل الجسم. المشابهات ألفا وبيتا أكثر ذوبانا في الماء من المشابه جاما ولكنها أكثر قطبية بمستوى لا يسمح لها بالنفاذ عبر الجليد الخارجي. وحينما يحدث خلل في الجليد الخارجي (بالكحت) فإن كميات كبيرة من المشابهات ألفا وبيتا يمكن أن توجد داخل الجسم كما أن الكحت يسهل أيضاً من نفاذ المشابه جاما مما يؤدى إلى وجود كميات كبيرة منه داخل الجسم. وحينما تموت الحشرة لا توجد دورات لنقل المبيد الحشري داخل جسم الحشرة مما يفسر إنخفاض كمية جميع المشابهات داخل الجسم. الكمية التي وجدت في الكيوتيكل الخارجي للحشرة الميتة هي نفسها التي وجدت في الحشرة الحية حيث أن الدوران لا يتضمن الطبقات الخارجية. أشار Lewis عام (١٩٦٥) أن النفاذ خلال قرن الإستشعار بالنسبة لمبيد DDT أقل في الحشرات الميتة مقارنة بالحشرات الحية (شكل٥-٤).

جدول (٥-٥) إمتصاص و نفاذية مشابهات BHC فى حشرة *Calendra granaria*

	BHC isomers			
	Z	B	7	8
Recovered amount in				
Exterior wax	12	3	60	102
Interior (penetration)	4	4	43[b]	8
		G BHC/ 100 g		
Solubility in				
Cuticular wax	1.7	0.4	8.7	14.8
Petroleum oil	1.5	0.7	5.2	13.4

From Armstrong et al. (1951)

ثالثاً : قائمة المراجع

1. Abedi, Z. H., and A. W. A. Brown (1961). *Ann. Entomol. Soc. Am.* 54:539.
2. Ahmed, H., and B. G. Gardiner (1967). *Nature* 214:1338.
3. Ahmed, H., and B. G. Gardiner (1968). *Bull. Entomol. Res*. 57:651.
4. Alexandrov, W. J. (1935). *Acta Zool.* 16:1.
5. Armstrong, G., F. Bradburg, and H. Standen (1951). *Ann. Appl. Biol*. 38:555.
6. Beament, J. W. L. (1945). *J. Exp. Biol*. 21:115.
7. Benzet, H. J., and A. J. Forgash (1972a). *J. Econ. Entomol*. 65:53.
8. Benzet, H. J., and A. J. Forgash (1972b). *J. Econ. Entomol.* 65:895.
9. Blum, M. S., and C. W. Kearns (1956). *J. Econ. Entomol.* 49:862.
10. Brown, A. W. A. (1958). *Insecticide Resistance in Arthropods*, World Health Organization, Geneva.
11. Brown, A. W. A. (1960). *Annu. Rev. Entomol*. 5:301.

12. Brown, A. W. A. (1971). In *Pesticides in the Environment*. R. White-Stevens, ed. Marcel Dekker, New York, Vol. 1, pp. 457-52.

13. Brown, A. W. A., and R. Pal (1971). *Insecticide Resistance in Arthropods*. WHO Monograph Series 38, Geneva.

14. Brown, T. M., and A. W. A. Brown (1974). *J. Econ. Entomol*. 67:799.

15. Casida, J. E. (1969). In *Microsomes and Drug Oxidations*. J. R. Gillette, A. H. Conney, G. J. Cosmides, R. W. Estbrook, J. R. Fouts, and G. J. Mannering, eds. Academic Press, New York, pp. 517-530.

16. Casida, J. E. (1970). *J. Agr. Food Chem*. 18(5):753-772.

17. Chathoraj, A. N., and A. W. A. Brown (1960). *J. Econ. Entomol*. 53:1049.

18. Collins, W. J., and A. J.Forgash (1970). *J. Econ. Entomol.* 63:394.

19. Croft, B. A. (1977). In *Pesticide Managgement and Insecticde Resistance*. D. L. Watson and A. W. A. Brown, eds. Academic Press, New York, p.638.

20. Croft, B. A. and S. C. Hoyt (1978). *Enuiron Entomol*. 7:627.

21. Croft, B. A. and K. Strickler (1983). In *Pest Resistance to Pesticide*. G. P. Georghiou and T. Saito, eds. Plenum Press, New York. P.669 .

22. Crow, J. F. (1957). *Annu. Rev. Entomol*. 2:227.

23. Davison, H., and J. F. Danielli (1952). *The Permeability of Natural Membranes.* Cambridge University Press, Cambridge.

24. Davison, D. H., and G. P. Georghiou (1981). *Pestic Biochem. Physiol*. 15:242.

25. Dierick, G. F. E. M. (1943). *Tijdschr. Plantenziekt*. 49:22.

26. Dorough, H. W., and J. E. Casida (1964). *J. Agr. Food Chem*. 12:294.

27. Dyte, C. E., and D. G. Rowlands (1968). *J. Stored Prod. Res.* 4:157.

28. El Bashir, S. and F. J. Oppenoorth (1969). *Nature* 223:210.

29. Eldefraw, M. E., R. Miskus, and V. Sutcher (1960). *J. Econ. Entomol.* 53:231.

30. Ellisor, L O. (1936). *Iowa State Coll. J. Sci.* 11:51

31. Feroz, M. (1971). *Bull. World Health Org*. 45:795.

32. Fisher, R. W. (1952). Can. J. Zool. 30:254.

33. Forgash, A. J., B. J. Cook, and R. C. Riley (1963). *J. Econ. Entomol.* 55:544.

34. Fukami, J., and T. Shishido (1963). *Botyu-Kagaku* 28:77.

35. Fukami, J., and T. Shishido (1966). *J. Econ. Entomol*. 59:1338.

36. Georghiou, G. P. (1971). In *Proceedings of the 2nd International IUPAC Congress of Pesticide Chemistry*. A. S. Tahori, ed. Gordon and Breach, New York, York, Vol. II, pp. 77-94.

37. Georghiou, G. P. (1972). *Annu. Rev. Ecol. Syst*. 3:133.

38. Georghiou, G. P. (1983). In *Pest Resistance to Pesticides.* G. P. Georghiou and T. Saito eds., Plenum Press, New York, p. 769.

39. Georghiou, G. P., and R. L. Metcalf (1961). *J. Econ. Entomol.* 54:231.

40. Georghiou, G. P., and N. Pasteur (1980). J. Econ. Entomol. 73(4):489.

41. Gerolt, P. (1969). *J. Insect Physiol.* 15:563.

42. Ghiasuddin, S. M., and F. Matsumura (1982). *Comp. Biochem. Physiol*. 73C:141.

43. Ghiasuddin, S. M., A.A. Kadous, and F. Matsumura (1981). *Comp. Biochem. Physiol.* C 68:15.

44. Gil, L., B. C. Fine, M. L. Dinamarca, I. Balazs, J. R. Busvine, and M. Agosin (1968). *Entomol. Exp. Appl.* 11:15.

45. Hayashi, M,. and F. Matsumura (1967). *J. Agr. Food Chem.* 15:622.

46. Hayes, W. P., and Y. S. Liu (1947). *Ann. Entomol. Soc. Am.* 40:401.

47. Hurst, H. (1943). *Trans. Faraday Soc.* 39:390: *Nature* 152:292.

48. Hjinskaya, M. I. (1946). *Compt. Rend. Acad. Sci.* USSR 51:557.

49. Iwata, T., and H. Hama (19720**.** *J.Econ. Entomol*. 65:643.

50. Kadous, A. A., S. M. Ghiasuddin, J. G. Scott, and F. Matsumura (1983). *Pestic. Biochem. Physiol.* 19:157.

51. Killawa, H. (1964). *Boty-Kagaku* 29(3):37.

52. Kliger, H. (1936). *Arb. Physiol. Angew. Entomol.* 3:49, 115.

53. Kojima, K., T. Ishizuka, and S. Kitakata (1963). *Botyu-Kagaku* 28:17.

54. Krueger, H. R. and R. D. O'Brien (1959). *J. Econ. Entolmol.* 52:1063.

55. Lagunes, A. T. (1980). Impact of the Use of Mixtures and Sequences of Tissues in the Evolution of Resistance in *Culex quinquefaciatus*. Ph.D. dissertation. University of California, Riverside.

56. Leeking, N. N., and J. E. Casida (1966). *J. Agr. Food Chem.* 14:281.

57. Lees, A. D. (1946). *Parasitology* 37:1.

58. Lees, A. D. (1947). *J. Exp. Biol.* 23:291.

59. Lewis, C. T. (1965). *J. Insect Physiol.* 11:683.

60. Lewis, J. B. (1969). *Nature* 224:917.

61. Lewis, J. B., and R. M. Sawicki (1971). *Pestic. Biochem. Physiol*. 1:275.

62. Lindquist, D. A., and P. A. Dahm (1956). *J. Econ. Entomol.* 49:579.

63. Matsumura, F. (1959). The Permeability of Insect Cuticle. M.S. thesis, University of Alberta, Edmonton, Canada.

64. Matsumura, F. (1963). *J. Insect Physiol.* 9:207.

65. Matsumura, F.and A. W. A. Brown (1961). *J. Econ. Entomol.* 54:1176.

66. Matsumura, F.and A. W. A. Brown (1963). *J. Econ. Entomol.* 54:381.

67. Matsumura, F.and S. M. Ghiasuddin. (1982). *J. Environ. Sci. Health* B 18:1.

68. Matsumura, F.and M. Hayashi (1966). *Science*. 153:757.

69. Matsumura, F.and M. Hayashi (1967). *J. Agr. Food Chem.* 15:622.

70. Matsumura, F.and M. Hayashi (1969). *Residue Rev.* 25:265.

71. Matsumura, F.and C. J. Hogendijk (1964a). *Entomol. Exp. Appl.* 7:179.

72. Matsumura, F.and C. J. Hogendijk (1964b). *J. Agr. Food Chem.* 12:447.

73. Matsumura, F.and K. Tanaka (1984). In *Cellular and Molecular Basis of Neurotoxicity of Enuirohmental Agents*. T. Narahashi, ed. Raven Press, New York.

74. Matsumura, F.and G. Voss (1964). *J. Econ. Entomol.* 57:911.

75. Matsumura, F.and G. Voss (1965). *J. Insect. Physiol.* 11:147.

76. Metcalf, R. L. (1980) *Annu. Reu. Entomol.* 25:219.

77. Milani, R.and A. Travaglion (1957). *Riu. Parasitol.* 188:199.

78. Miller, T. A., M. Maynard, and J. M. Kennedy (1979). *Pestic. Biochem. Physiol.* 10:128.

79. Motoyama, N., and W. C. Dauterman (1972). *Pestic Biochem. Physiol.* 2:113.

80. Motoyama, N., G. C. Rock, and W. C. Dauterman (1971). *Pestic Biochem. Physiol.* 1:205.

81. Mullin, C. A., B. A. Croft, K. Strickler, F. Matsumura, and J. R. Miller (1982). *Science* 217:1270.

82. Nakatsugawa, T., N. M. Tolman, and P. A. Dahm (1969). *J. Econ. Entomol.* 62:408.

83. O'Brien, R. D. (1967). *Insecticides: Action and Metabolism.* Academic Press, New York.

84. O'Brien, R. D. and R. W. Fisher (1958). *J. Econ. Entomol* 51:169.

85. O'Kane, W. C., G. L. Walker, H. G. Guy, and O. J. Smith (1933). *Tech. Bull. New Hampshire Agr. Exp. Station* 54:1.

86. O'Kane, W. C., L. C. Glover, R. L. Blickle, and B. M. Parker (1940). *Tech. Bull. New Hampshire Agr. Exp. Station* 74:1.

87. Olson, W. D., and R. D. O'Brien (1963). *J. Insect Physiol*. 9:777.

88. Oppenoorth, F. J. (1965). *Meded. Landbouwhoge school Opzoekingsstat. Gent.* 30:1390.

89. Oppenoorth, F. J. (1972). In *Toxicology, Biodegradation and Efficacy of Liuestock Pesticides.* M. A. Q. Khan and W. O. Haufe, eds. Swets and Zeitkinger, Amsterdam, pp. 73-92.

90. Oppenoorth, F. J., and W. Welling. (1976). In *Insecticide Biochemistry and Physiology.* C. F. Wilkinson, ed. Plenum Press, New York, pp. 507-554.

91. Oppenoorth, F. J. and K. van Aspersen (1961). *Entomol. Exp. Appl.* 4:311.

92. Oppenoorth, F. J., S. Voerman, W. Welling, N. W. H. Houx, and J. Wouters van den Oudenweyer (1971). *Nature New Biol.* 233:187.

93. Oppenoorth, F. J., V. Rupes, S. El Bashir, N.W.H. Houx, and S. Voerman (1972). *Pestic. Biochem. Physiol*. 2(3):262.

94. Pal, R. (1951). *Bull. Entomol. Res.* 51:121.

95. Perry, A. S., and W. M. Hoskins (1950). *Science* 111:600.

96. Plapp, F. W., Jr. (1979). Genetic origin of insecticide resistance. Pest resistance to pesticides: Challenges and prospects. U.S.-Japan seminar, Palm Springs, December 3-7, 1979.

97. Plapp, F. W., Jr. (1981). Paper presented at the Annual Meeting of the Entomological Society. Of America, San Diego, December 1981.

98. Plapp, F. W., Jr. and R. F. Hoyer (1968). *J. Econ. Entomol.* 61:761.

99. Quraishi, M.S., andZ. T. poonawalla (1969). *J. Econ. Entomol.* 62:988.

100. Richards, A. G., and L. K. Cutkomp (1946). *Biol. Bull.* 90:97.

101. Richards, A. G., and F. K. Korda (1948). *Ann. Entomol. Soc. AM.* 43:49.

102. Roy, D. N., S. M. Ghosh, and R. N. Chopra (1943). *ANN. Appl. Biol.* 30:42.

103. Sarkaria, D. S., and R. L. Datton (1949). *Trans. Entomol. Soc. Am.* 175:71.

104. Sawiciki, R.M. (1973). *Pestic*. Sci. 4:501.

105. Sawiciki, R.M., and A. W. Farnham (1967). *Entomol. Exp. Appl.* 10:253.

106. Scott, J. G., F. Matsumura (1981). *Pestic. Biochem. Physiol.* 16(1):21.

107. Shrivastava, S. P., M. Tsukamoto, and J.E. Casida (1969). *J. Econ. Entomol.* 62:483.

108. Shrivastava, S. P., G. P. Georghiou, R. L. Metcalf, and T. R. Fukuto (*1970). *Bull World Health Org.* 42:931.

109. Smissaert, H. R. (1964). *Science* 143:129.

110. Sternburg, C. W. Kearns, and W. N. Bruce (1950). *J. Econ. Entomol.* 43:214.

111. Sternburg, C. W. Kearns, and H. H. Moorefield (1954). *Agr. Food Chem.* 2:1125.

112. Stone, B. F., J. T. Wilson, and N. J. Youlon (1973). *Aust. J. Biol. Sci.* 26(2):445.

113. Tattersfield, F., C. Potter, and E. M. Gillhem (1947). *Bull. Entomol. Res*. 37:497.

114. Telford, J. N., and F. Matsumura (1970). *J. Econ. Entomol.* 63:795.

115. Telford, J. N., and F. Matsumra (1971). *J. Econ. Entomol.* 64:230.

116. Townsend, M. G., and J. R. Busvine (1969). *Entomol; Exp. Appl.* 12:243.

117. Treherne, J. E. (1957). J. Insect Physiol. 1:178.

118. Tripathi, R. K., and R. D. O'Brien (1973). *Pestic. Biochem. Physiol.* 3:495.

119. Tsukamoto, M. (1961). Botyu-Kagaku 26:74.

120. Tsukamoto, M., and J. E. Casida (1967a). *Nature* 213:49.

121. Tsukamoto, M., and J. E. Casida (1967b). *J. Econ. Entomol.* 60:617.

122. Tsukamoto, M., T. Narahashi, and T. Yamasaki (1965). *Botyu-Kagaku* 30:128.

123. Tsukamoto, M., S. P. Shrivastava, and J. E. Casida (1968). *J. Econ. Entomol.* 61:50.

124. Van den Bercken, J., L. M. A. Akkermans, and J. M. Van der Zalm (1973). *Eur. J. Pharmacol.* 21:95.

125. Vinson, S. B., and F. W. Plapp (1974). *J. Agr. Food Chem*. 2:356.

126. Webb, J. E., and R. A. Green (1946). *J. Exp. Biol.* 22:8.

127. Welling, W., P. T. Blaakmeer, G. J. Vink, and S. Voerman (1971). *Pestic. Biochem. Physiol.* 1:61.

128. Whartton, R. H., W. J. Roulston, J. William, K. B. W. Utech, and J. D. Kerr (1970). *Aust. J. Agr. Res.* 21 (6):985.

129. Wigglesworth, V. B. (1942). *Bull. Entomol. Res*. 33:205.

130. Wigglesworth, V. B. (1945). *J. Exp. Biol.* 21:9.

131. Wilkinson, C. F. (1971). *Bull. World Health Org.* 44:171.

132. Yamamoto, I., Y. Takahashi, and N. Kyomura (1983). In *Pest Resistance to Pesticides.* G. P. Georghiou and T. Saito, eds. Plenum Press, New York, pp. 579-594.

133. Yamasaki, T., and T. Narahashi (1958). *Botyu-Kagaku* 23:47.

134. Yang, R. S. H., E. Hodgson, and W. C. Dauterman (1971). *J. Agr. Food Chem.* 19:14.

135. Yu, S. J., and L. C. Terriere (1973). *Pestic. Biochem. Physiol.* 3:259.

الفصل السادس
ديناميكية المبيدات الحشرية فى جسم الحيوان
DYNAMICS OF INSECTICIDES MOVEMENT IN THE ANIMAL BODY

أولاً: مسار دخول المبيدات الحشرية فى الحيوانات الراقية
ثانياً: ديناميكية التخلص من المتناول الكلى
ثالثاً: إنتقال المبيدات الحشرية بواسطة الدم وسائل الجسم
رابعاً: التوزيع وإعادة التوزيع في جسم الحيوان
خامساً: العوامل المؤثرة على التخزين والإنطلاق
سادساً: النفاذية والتوزيع عبر الأعضاء والأنسجة الحيوية
سابعاً: التخلص من المبيدات الحشرية عن طريق الإخراج والإفراز
ثامناً: قائمة المراجع

الفصل السادس
ديناميكية المبيدات الحشرية في جسم الحيوان
DYNAMICS OF INSECTICIDES MOVEMENT IN THE ANIMAL BODY

أولاً: مسار دخول المبيدات الحشرية فى الحيوانات الراقية
ROUTES OF INSECTICIDE ENTRY INTO HIGHER ANIMALS

١- نفاذية المبيدات الحشرات فى الحيوانات الراقية
Penetration of Insecticides through Mammalian Skin

يعتبر جلد الثدييات حاجز أكثر مقاومة للمبيدات الحشرية غير القطبية (مثل DDT) مقارنة بجليد الحشرات. يوضح جدول(٦-١) أن نفاذ DDT إلى داخل جسم الحشرات يتم دون وجود عوائق على الإطلاق بينما بلغ مستوى الإختلاف فى السمية حوالى١٠ أضعاف عند معاملة DDT بالحقن أو قمياً فى أنواع الثدييات. وليس من السهل على الإطلاق وضع أساس عام لتفسير سلوك المبيدات الحشرية فى النفاذ خلال جلد الثدييات وقد يرجع السبب فى ذلك إلى عدم توفر المعلومات الكاملة فى هذا الصدد.

قام كل من O'Brien، Dannelley عام (١٩٦٥) بدراسة نمط نفاذية المبيدات الحشرية فى جلد إناث الفئران بإستخدام مبيدات DDT، Dieldrin، Carbaryl، Famphur (جدول٦-٢). وقد إتضح أن DDT فقط هو الذي يعطى نمط مستقيم وواضح عند نفاذه خلال٢٤ساعة من الملاحظة بينما الملاثيون له مظهرين Biphasic، المظهر السريع (في بداية الـ٢٤ساعة) والمظهر البطيء (في الفترة من٢-٢٤ساعة). بلغت قيم نصف الوقت الخاص بالنفاذ ٥،٥ ساعة في حالة الملاثيون،٢٦ ساعة بالنسبة للددت،٣،٥ساعة بالنسبة للديلدرين،١٤،٥ساعة بالنسبة للكارباريل،١٩ساعة بالنسبة للفامفور. وترتفع هذه القيم إذا أجريت التجارب على جلد لم يتم إزالة الشعر من عليه. ولو أن الملاثيون (نسبياً قطبي) ينفذ بسرعة أكبر من DDT (غير قطبي) إلا أنه يبدو أن القطبية وحدها لا تفسر نمط أو نظام النفاذية. على سبيل المثال فإن الإختلاف فى معدل النفاذية بينDDT،Dieldrin أكثر مما يمكن توقعه نتيجة الإختلاف فى القطبية.

جدول (٦-١) الإختلاف فى سمية الددت للثدييات والحشرات كنتيجة لتأثير طريقة المعاملة

Mammal	Toxic dose (mg/kg)	
	Cutaneous	Oral
Rat	3000	400
Rabbit	300-2820	300
Insect	Topical	Injection
Periplaneta americana	10	7
Popillia japonica	93	162

From Negherbon (1959)

جدول (٦-٢) العلاقة بين معدل نفاذية المبيد الحشري خلال جلد الفأر ومعامل التجزئة (الفصل) لنفاذية المبيدات الحشرية

Insecticide	Half-time (hr)	Partition coefficient[a] Olive oil/H_2O
Carbaryl	14.5	64.5
Famphur	19	174
Malathion	5.5	413
DDT	26	932
Dieldrin	3.5	1805

From O'Brien and Dannelley (1965).

جدول (٦-٣) مقارنه بين السمية الحادة الفميه والجلدية لبعض المبيدات الحشرية فى إناث الفئران

	Oral	Dermal	Dermal/oral ratio
Chlorinated hydrocarbons			
Aldrin	60	98	1.63
Chlordane	430	530	1.23
DDT	118	2510	21.27
Dieldrin	46	60	1.30
Endrin	7.5	15	2.0
Heptachlor	162	250	1.54
Isodrin	7.0	23	3.29
Kelthane ® (dicofol)	1000	1000	1.00
Lindane	91	900	9.89
Toxaphene	80	780	9.75
Organophosphates			
Hlorthion	980	4100	4.18
DDVP (dichlorvos)	56	75	1.34
Delnav®	23	63	2.74
Demeton	2.5	8.2	3.28
Diazinon	76	455	5.99
Dicapthon	330	1250	3.79
Dipterex®	560	> 2000	> 3.57
EPN	7.7	25	3.25
Azinphosmethyl (Guthion®)	11	220	20.00
Malathion	1000	> 4444	> 4.44
Methylparathion	24	67	2.79
Parathion	3.6	6.8	1.89

Schradan	42	44	1.05
Thimet®	1.1	2.5	2.27
Trithion®	10.0	27	2.70
Others			
Isolan®	13	6.2	0.48
Carbaryl	500	> 4000	> 8.0
Calcium arsenate	298	> 2400	> 8.05
Lead arsenate	1050	> 2400	> 2.29
Nicotine sulfate	83	285	3.43

From Gaines (1960).

على الجانب الآخر درس كل من Feldman، Maibach عام (١٩٧٠) نفاذيه المبيدات الحشرية خلال جلد الإنسان عند المعاملة الفميه بمبيدات حشرية مشععة وقياس كميات النشاط الإشعاعي في البول لمدة ٥ أيام. بلغت نسبه النشاط الإشعاعي في البول خلال هذه الفترة ٧٣،٩٪ بالنسبة للكارباريل،٩،٧٪ للبارثيون،٩،٣٪ للندين،٨،٢٪ للملاثيون،٧،٧٪ للديلدرين،٧،٦٪ للالدرين. ومن خلال هذا الاستقراء كان مبيد الكارباريل أكثر المبيدات جهازيه مع جلد الإنسان بينما كانت المبيدات الخمسة الأخرى ذات مستوى نفاذية متوسط. مره أخرى لا توجد علاقة واضحة بين قطبيه المركب ومعدل النفاذية. هذا النوع من الاختبار In vivo لا يعطى دلاله واضحة على الخاصية الجهازية لهذه المركبات. وفى هذه الحالة الخاصة من المعروف أن مبيد الكارباريل يتحلل مائياً أو يحدث له عملية هيدروكسله سريعاً ويتم إخراجه في البول فى صورة مواد مرتبطة بينما الديلدرين على سبيل المثال يخزن في الدهون ويتم تمثيله ببطء. أكثر من هذا فإن الجزء المعنوي من نواتج تمثيل الديلدرين يتم التخلص منه فى البراز أكثر من البول.

ربما يكون من المناسب دراسة الإختلاف بين السمية الحادة عن طريق الفم والجلد في الحيوان لنفس الجنس. وبالطبع فإن الإختلافات تحت الحادة والمزمنة تعطى نتائج مختلفة للسموم المتراكمة عن غيرها من السموم غير المتراكمة. توضح النتائج في جدول(٦-٣) وجود إختلافات كبيرة في نسبة السمية عن طريق الجلد مقابل السمية عن طريق الفم. وكانت المركبات ذات النسبة المرتفعة هي DDT، Lindane، Toxaphene، Azinophosmethyl، Carbaryl، Calcium arsenate مما يوضح أن هذه المركبات لا تنفذ حقيقة خلال جلد الفأر(هذه النسبة هي٨ تقريباً أو أكثر). أما المركبات التى لم تظهر إختلافات كبيرة فهي Aldrin، Chlordane، Dieldrin، Dichlorvos، Dicofol، Heptachlor، Parathion، Schardan، Isolan كانت النسبة مع هذه المركبات أقل من ٢ مما يوضح أن هذه المركبات تنفذ خلال جلد الفأر بسهولة واضحة. وتبعاً لهذه النسبة (جدول٦-٣) يمكن ترتيب نفاذية المركبات الأربعة التالية كما أشار O'Brien، Dannelley عام (١٩٦٥) تصاعدياً Dieldrin ثم Malathion ثم Carbaryl ثم DDT.

٢- مسارات أخرى للدخول فى الحيوانات الراقية

Other Routes of Entry into Higher Animals

من المعروف أن المبيدات الحشرية تدخل أجسام الحيوانات خلال الفم كمتبقيات في الغذاء وماء الشرب كما أن الجرعات الكبيرة يمكن تناولها بشكل غير مقصود من خلال الحوادث أو حالات الإنتحار. من المتوقع أن يكون التسمم عن طريق الفم ذو تأثير معنوي بالنسبة للمبيدات الحشرية غير الجهازية أو المتطايرة. على سبيل المثال من المتوقع أن تجد زرنيخات الكالسيوم والرصاص طريقها خلال هذا المسار.

هناك مسار آخر هام وهو خلال الجهاز التنفسى. من المتوقع أن تكون السمية عن طريق الإستنشاق هامة خاصة مع المبيدات الحشرية المتطايرة أو بالنسبة لمستحضرات المبيدات الحشرية في صورة ضباب أو مساحيق. على درجات الحرارة التى تعامل بها هذه المبيدات الحشرية فإن المركبات ذات الضغط البخاري أعلى من ١٠-٣ mm Hg تعتبر ذات درجة تطاير كافية لإحداث السمية عن طريق الإستنشاق في شكل أبخرة حقيقية. على سبيل المثال فإن الضغط البخاري العالي لمبيد Dichlorvos (DDVP) يتيح له إمكانية الإستخدام في صورة أبخرة لمكافحة الحشرات الطائرة مثل البعوض والذباب عندما يوجد على هيئة مستحضر شرائط الفابونا Vapona أو أى وسائل أخرى تسمح بتطاير المركب (Zavon، Kindel عام١٩٦٦). جميع المبيدات الحشرية المستخدمة كمدخنات والمطروحة الآن في الأسواق لها ضغط بخارى أعلى من Dichlorvos. المبيدات الحشرية التى تتحول إلى أبخرة بوسائل حرارية مثل Lindane vaporizer قد تسبب مشاكل خاصة بالتنفس. تستخدم مثل هذه الوسائل لمكافحة الحشرات الطائرة في غرف محكمة الغلق. تم مناقشة مشاكل الإستنشاق لمثل هذا النوع من الإستخدام تفصيلاً بواسطة West عام (١٩٦٧).

النوع الآخر من أضرار الإستنشاق هو إستخدام مساحيق دقيقة أو مستحضرات الضباب ويحدث غالباً أثناء رش المبيدات الحشرية أو أثناء التصنيع أو عمليات تجهيز المستحضرات. ومن المعروف أن الجزئيات الأكبر من١٠ ملليمكرون في القطط يمكن التخلص منها قبل الوصول إلى الرئة عن طريق الحواجز الأنفية Nasopharynx. الجزيئات ذات الأقطار أقل من ٣ ملليميكرون (عادة في حدود من١-٣ ملليميكرون) يحدث لها ترسيب في مناطق الحوصلات الهوائية (Gage عام ١٩٦٨).

من الصعب تقييم الفعل الجهازى لهذه المبيدات الحشرية. وقد تم تعريف السم عن طريق الإستنشاق بأنه أى مادة تسبب الموت خلال١٤ يوم لنصف عدد الفئران البيضاء عند إستنشاقها المستمر لمدة ساعة أو أقل في تركيز الجو العادي في حدود٢٠٠ جزء في المليون إلى٢٠٠٠٠ جزء في المليون أو أكثر من٢ ملليجم/لتر إلى٢٠٠ مللجم/لتر للضباب أو المسحوق. وقد تم الإشارة إلى حدود القيم الحرجة لتركيز الهواء لبعض المبيدات الحشرية سابقاً. هذه النتائج الخاصة بالسمية لا يمكن الاعتداد بها لحساب معدل النفاذية عبر مسار الإستنشاق وذلك بسبب الإختلافات في السمية الأصيلة المصاحبة لهذه المركبات.

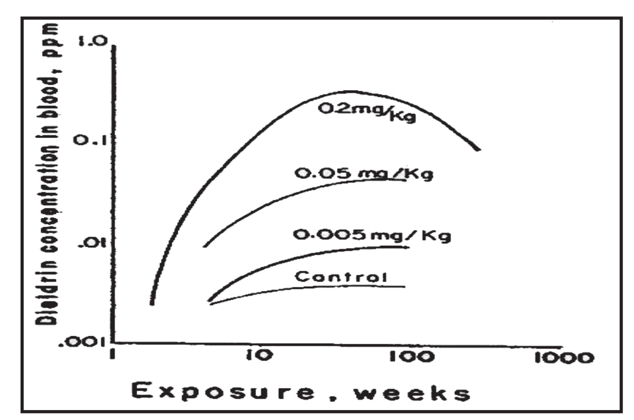
ومن الجدير بالذكر أن معدل نفاذية المبيدات الحشرية خلال الأنسجة الحوصلية تزيد كثيراً عن الجلد حيث أن الأنسجة الحوصلية ترتبط مباشرة بشبكة من الأوعية الدموية وتحاط بطبقة رقيقة رطبة لا تمثل حاجز حقيقي للمبيدات الحشرية الكيميائية. في الواقع ومن خلال دراسات المقارنة بين السمية عن طريق الجلد والإستنشاق لمبيد الباراثيون في الإنسان (متطوعين) إستخلص Hartwell وآخرون عام (١٩٦٤) أن الباراثيون أكثر سمية عن طريق الإستنشاق مقارنة بالجلد بحوالي ١٠ أضعاف.

ثانياً: ديناميكية التخلص من المتناول الكلى

TOTAL INTAKE-ELIMINATSION DYNAMIC

من المعروف أن المبيدات الحشرية لا تميل للتراكم عند إستمرار تعرض الحيوانات لجرعات منها. فى دراسات المعاملات المزمنة لوحظ أن مستويات المبيدات الحشرية فى الأنسجة المختلفة ترتفع لمستويات معينة ثم يلي ذلك ميلها للإنخفاض طالما أستمر التعرض اليومى (Brooks عام ١٩٧٦)، ويتضح ذلك من شكل (٦-١) وقد أشار Walker وآخرون عام (١٩٦٩) أن عمليات التراكم والتخلص تتبع نفس نمط الإعتماد على التركيزات الخاصة بالمستوى الكينتيكى من الدرجة الأولى Concentration – dependent first- order kinetics ويمكن التعبير عن سرعة التخلص من المبيدات الحشرية بعد إنتهاء إستمرار التعرض للمبيد الحشري كما يلي:

$$\frac{dc}{dt} = kc \qquad (1)$$



شكل (٦-١) تركيز الديلدرين في دم الكلاب التى تعرضت لجرعات يومية من المبيد لمدة ٢-٥ أعوام . عن Robinson عام (١٩٦٩).

حيث أن C تمثل تركيز المبيد الحشري، K هي ثابت التفاعل من الدرجة الأولى. وتكامل المعادلة رقم (١) يعطى:

$$C = C_o e^{-kt} \qquad (2)$$

حيث أن C تمثل تركيز المبيد الحشري، Co تركيز المبيد الحشري في بداية نهاية التجربة وبنفس الكيفية فإن معدل تراكم المبيد الحشري نتيجة لإستمرار معاملة الحيوان يمكن التعبير عنها كما يلي:

$$\frac{dc}{dt} = \alpha - kt \qquad (3)$$

حيث أن α هو الثابت ويمثل أقصى (= بداية) السرعة. وبتكامل المعادلة الثالثة يمكن الحصول على ما يلي

$$C = C_{\infty}\,(1 - e^{-kt}) \qquad (4)$$

حيث أن C_{∞} يمثل تركيز المبيد الحشري عند t=∞ (أقصى مستوى تحت ظروف التجربة).

عند كتابة هذه المعادلات أستخدم مفهوم الأقسام العامة Generalized compartments. حيث أن الحيوان يتكون من أقسام يمثل كل قسم وظيفي منه وحدة بالنسبة إلى التغيرات في مستوى المبيد الحشري. كل نسيج مثل الكبد أو النسيج الدهنى يمثل قسم وقد بنى الإفتراض على أساس أن تركيز المبيد الحشري في كل قسم ثابت وأن التغيرات تحدث بالتزامن في جميع نقاط القسم.ومن الناحية العلمية تم دراسة رصد متبقي المبيد في النسيج وفى مكونات القسم أو المنتج تم دراستها بواسطة العديد من البحاث. ويعتبر الدم أكثر الأقسام دراسة ولو أن الدهن والمنتجات مثل مواد الإفراز والبيض (Broon وآخرون عام ١٩٦٥) إستخدمت كوسائل للرصد والتقصي. يمكن الإشارة إلى أى من هذه المواد من الناحية النظرية كقسم Compartment.

في المعادلات السابقة يمكن إعتبار الحيوان الكلى قسم طالما أن الجهاز يسلك كوحدة واحدة. التفسير الرياضى لهذا الوضع هو أن الجسم الكلى يتكون من العديد من الأقسام التى تسلك معاً بنمط متشابه كما في المعادلة (٤)

$$C = C_{\infty} \sum_{i=1}^{n+1} C_{i\,\infty}\, e^{-kit} \qquad (4a)$$

حيث أن K_i تمثل تفاعل كل قسم i وهناك n عدد من الأقسام (i = ١ إلى n = i) في الجسم كما أن $C_{i\infty}$ هو التركيز في i للمبيد الحشري عند t = ∞. ومن الجدير بالذكر أن كل قسم يتبع العلاقة في المعادلة رقم(٤) وعليه يفترض أن هذه التفاعلات سوف تتبع التفاعل الكينتيكى من الدرجة الأولى.

وبنفس الكيفية في تفاعلات التخلص (من المعادلة رقم ٢) يمكن إستنتاج ما يلي:

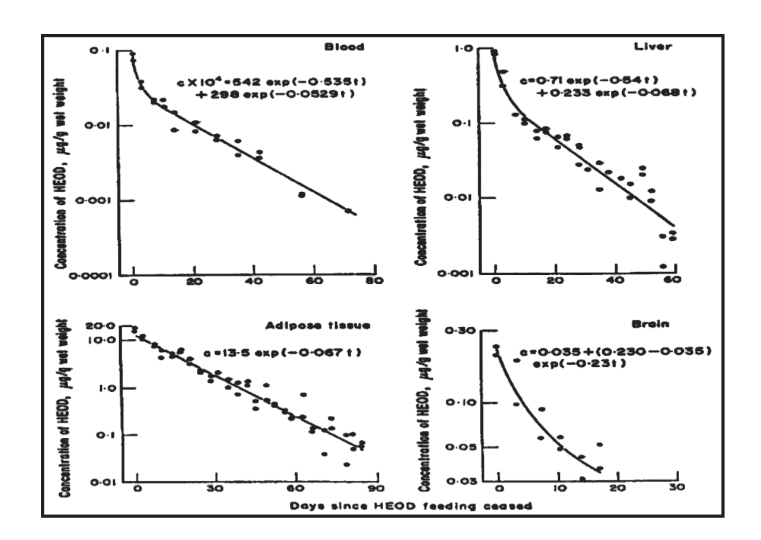
$$C = \sum_{i=1}^{n+1} C_{i\,o}\, e^{-kit} \qquad (2a)$$

حيث أن C_{io} هي تركيز المبيد الحشري عند t = صفر في قسم i . على سبيل المثال يتضح النوع من التفاعل (٢a) في شكل (٦-٢) (عن Robinson وآخرون عام ١٩٦٩). في كل من الأنسجة الأربعة يتضح لوغاريتم تركيز الديلدرين مقابل الزمن على المقياس الخطى. الأنسجة التى لها علاقة في صورة مظهرين Biphasic (مثل الدم والكبد) بدلاً من العلاقة الخطية البسيطة (في النسيج الدهنى) يفترض أنها تتكون من تحت قسمين وعليه تصبح المعادلة كما يلي

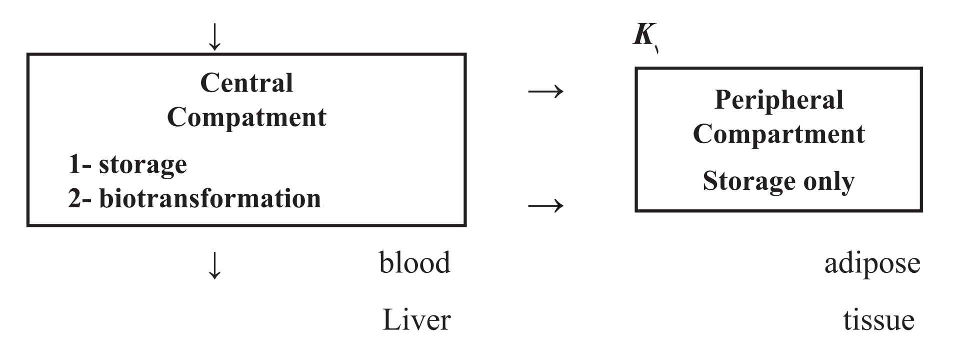
$$C = A\,e^{-kat} + B\,e^{-kbt} \qquad (5)$$

والسؤال المثار هو سبب وجود تحت قسمين في الدم والكبد وعدم وجود ذلك في الأنسجة الدهنية؟. وفى هذا الصدد إعتقد Robinson وآخرون أن السبب في ذلك يرجع إلى حدوث الإنتقال أو التحول الحيوي في الأنسجة الأولى وعدم حدوثها في النسيج الأخير والذي يمثل قسم تخزين سلبي Passive storage compartment.

ولو أنه يمكن إعتبار أن تحت القسم الثاني يلعب دوراً من ناحية التمثيل فإن منحنى تخلص النسيج الدهنى يظهر تفاعل منفرد القسم Single – compartment reaction بينما يوجد أثنين أو أكثر من تحت الأقسام تعمل مستقلة فى الأعضاء الأخرى.



شكل (٦-٢) إنخفاض تركيز الديلدرين في الدم والكبد والنسيج الدهنى والمخ فى الفئران المغذاه على ١٠ جزء في المليون لمدة ثمانية أسابيع ثم غذاء خالي من المبيد بعد ذلك للفترات الموضحة. الدوائر المصمتة توضح القيم في الفئران (Robinson وآخرون عام ١٩٦٩).



هناك مجموعة أخرى من البحاث تعاملوا مع النتائج على أساس رياضي مختلف. حيث قام McCully وآخرون عام (١٩٦٦) بتغذية الثيران الصغيرة على DDT لمدة ٨٣ يوم مع قياس إنخفاض مستوى متبقيات كل من p,p' –DDT، DDD، p,p' –DDE فى الدهن بعد ٣٣١ يوم. وتم توقيع النتائج المتحصل عليها على ورق لوغاريتمى للحصول على خط مستقيم يوضح قوة الوظيفة. وقد لخص

Witt وآخرون عام (١٩٦٦b) النتائج المتحصل عليها من التجارب التى أجريت على سبعه مجموعات على العلاقات بين متبقي DDT وكل من الدهن واللبن ووجد أن هذه النتائج تتسق مع لوغاريتم العلاقة (شكل٦-٧). كما قام Bruce وآخرون عام (١٩٦٥) بمعاملة النتائج المستخلصة من متبقيات الهبتاكلور إيبوكسيد والددت والديلدرين فى دهن اللبن على أساس العلاقات الخاصة بقوة الوظيفة ولم يتضح مدى إستخدام هؤلاء العلماء لنماذج رياضيه. ولو أن مثل هذه العلاقات المرتبطة بقوة الوظيفة يمكن ملاحظتها فى التخلص من النظائر المشعة من أنسجة العظام (Norris وآخرون عام ١٩٥٨).

لسوء الحظ لا توجد نتائج عامه مقارنة لهذين النوعين من التجارب حتى تمدنا بتفسيرات مقبولة خاصة بهذه الإختلافات. ولو أن نموذج Robinson ما زال هو الوحيد الأكثر قبولاً حيث أن هناك الكثير من النتائج البيئية والفارماكولوجية يمكن أن تتسق مع هذا النوع من العلاقة.

إستخدم Zatz عام (١٩٧٢) نموذج Robinson في محاوله للتنبؤ الرياضي لدرجات تراكم الديلدرين والددت. تعرف درجات التراكم Degree of accumulation (R) بأنها المستوى الذي يمكن الوصول إليه بتكرار التجريع بالمبيد مقسوماً على المستوى الذي يمكن الحصول عليه بمعاملة واحده لنفس الجرعة (إذا كانت الجرعة المفردة تعطى١ جزء في المليون وتكرار الجرعات تصل فى النهاية إلى١٠٠ جزء فى الدهن فإن درجة التراكم تساوى ١٠٠)، إستخدم Zatz العلاقة التالية :

$$R \quad \frac{1}{1- e^{kt}} \qquad (6)$$

حيث تمثل R درجة التراكم ، t الوقت بين الجرعات (في حالة الجرعة اليومية فإن قيمة t = ١) كما أن قيمة K ثابت التخلص والذي يمكن تقديره من قيم نصف فترة الحياة بالمعادلة التالية:

$$K \quad \frac{0.693}{t_{1/2}} \qquad (7)$$

حيث $t_{1/2}$ هي نصف فترة حياة المركب في نظام حيواني معرض. وعليه بإفتراض أن نصف فترة الحياة البيولوچية لمركبى الديلدرين، DDT هى١١٥،٣٦٩ يوم على الترتيب وقيمة t = ٣/١ ويعنى أن الحيوان يتناول المبيد الحشري ثلاثة مرات يومياً مع الغذاء فإن درجة التراكم تصل إلى١٦٠٠ في حالة الديلدرين،٥٠٠ في حالة DDT. ومثل هذه المعادلات لها قيمه واضحة في التنبؤ بدرجة التراكم ومع ذلك فالأمر يحتاج إلى إختبارات مكثفه لدراسة مدى صحتها.

ثالثاً : إنتقال المبيدات الحشرية بواسطة الدم وسائل الجسم

TRANSPORT OF INSECTICIDES BY BLOOD AND BODY FLUID

يعتبر الدم هو وسيلة إنتقال المبيدات الحشرية وتوزيعها خلال الجسم لأنواع الفقاريات بينما يتم الانتقال عبر سائل الهيموليمف فى اللافقاريات. وعموماً فإن طريقة المعاملة التى تنقل المبيد

إلى تيار الدم بكفاءة هي الأسرع فى ظهور أعراض السمية. على سبيل المثال حاول Witt وآخرون عام (١٩٦٦a) قياس معدل إختفاء DDT من الدم بحقن تحضير المبيد مباشرة فى الوريد الوداجى Jugular vein للأبقار. أوضحت النتائج إنخفاض تركيز الددت بسرعة إلى أن يصل لمرحلة الإتزان خلال ٢٤ ساعة. بلغ المستوى الأعلى من الددت الذى يصل إلى الدم بهذه الطريقة حوالى ٣٠ جزء فى المليون على أساس المستخلص الدهنى وكان مستوى الاتزان فى حدود ,١ جزء في المليون. وبافتراض عملية Two - compartment process تم تقدير قيمة نصف العمر في حدود٦٠-٨٠ دقيقة بالنسبة للمظهر السريع،٨ ساعات بالنسبة للمظهر البطيء. وجد Hathway وآخرون عام (١٩٦٧) أنه في حدود خمسة دقائق بعد معاملة جرعة الديلدرين حقناً فيوريد الأرانب فإن أقل من ٥,٠ ٪ تبقى في تيار الدم. كما قام أيضاً Kaul وآخرون عام (١٩٧٠) بمعاملة ^{14}C- B- dihydroheptachlor بنفس طريقة المعاملة السابقة ووجد أن النشاط الإشعاعي في العديد من الأعضاء يصل إلى أقصاه بعد٣-٥ ساعات. ويمكن القول أن معدل النقص في النشاط الإشعاعي يختلف بإختلاف العضو. بعد ٢٤ ساعة تم التخلص من النشاط الإشعاعي بمعدل٦٠٪ وبلغ بعد٤٨ساعة٧٠٪ تم إخراجها أساساً على هيئة نواتج تمثيل محبه للماء. وتوضح هذه الأمثلة أن النقل من الدم إلى الأنسجة الأخرى يبدو سريعاً ولو أنه لا توجد نتائج كافية عن المبيدات الحشرية الأخرى لبيان هل هذه الإختلافات متخصصة في المركبات من حيث سرعة النقل بواسطة الدم.

وحيث أن معظم المبيدات الحشرية غير قابلة للذوبان في المحاليل المائية فإن آليات نقل الدم لهذه المواد يعتبر أمر لافت للنظر. قام كل من Moss، Hathway عام (١٩٦٤) بإجراء دراسات تفصيلية عن سلوك نوعين من المبيدات الحشرية التابعة لمجموعة السيكلودايين وهما Telodrin، Dieldrin في الدم ووجد أن مستوى ذوبانهما في سيرم الأرانب أعلى ٤٠٠٠ مرة من ذوبانهما في الماء. توجد هذه المركبات في الدم أساساً في كرات الدم الحمراء Erthrocytes والبلازما ولا توجد في كرات الدم البيضاء Leukocytes والصفائح الدموية Platelets، Stroma. وخلال إختبارات الطرد المركزى والفصل الكهربى إستخلص كل من Moss، Hathway أن المبيدات الحشرية ترتبط بالهيموجلوبين ومكون آخر غير معروف في محتوى Erthrocytes مع الألبيومين والألفا جلوبيولين في سيرم الأرانب وكذا في Pre – and Postalbumin في سيرم الفأر. بلغت نسبة التوزيع بين البلازما والخلايا حوالى٣٧ :١٩ بالنسبة لمبيد Telodrin،٢٠ :٣٨ بالنسبة لمبيد Dieldrin.

قام Morgan عام (١٩٧٢) بدراسة توزيع كل من p,p’–DDT، p,p’–DDE وكذا Dieldrin في مكونات دم العاملين ذوى التاريخ الطويل للتعرض للمبيدات. حيث بلغت نسبة p,p’–DDT، p,p’–DDE في كرات الدم الحمراء ١٣،٤، ١٢،٥٪ على الترتيب وهى أقل كثيراً من الديلدرين (٣٩،٨٪) والذى يتم توزيعه تبعاً لحجم كرات الدم الحمراء بالنسبة للبلازما. كما وجد أن البيومين البلازما وكذا الجلوبينات الصغيرة هي المكونات الرئيسية لبروتين البلازما المرتبط بمبيدي p,p’–DDT، p,p’–DDE في الدم وتوجد أساساً في الجليسريدات الثلاثية إلا أن Rose عام (١٩٧١) لم يجد علاقة مباشرة

بين مستويات الأحماض للدهون الحرة والديلدرين في الدم تحت ظروف مختلفة من محتويات الأحماض الدهنية. حيث أشارMorgan وآخرون عام (١٩٧٢) أن السيرم الخالي من البروتين يخلو من المبيدات الحشرية وكذا قد يكون من المنطقي إفتراض أن الجزء الأكبر من المبيدات الحشرية المحبة للدهون يتم حملها في الدم في شكل إرتباط بروتيني وليبوبروتينى.

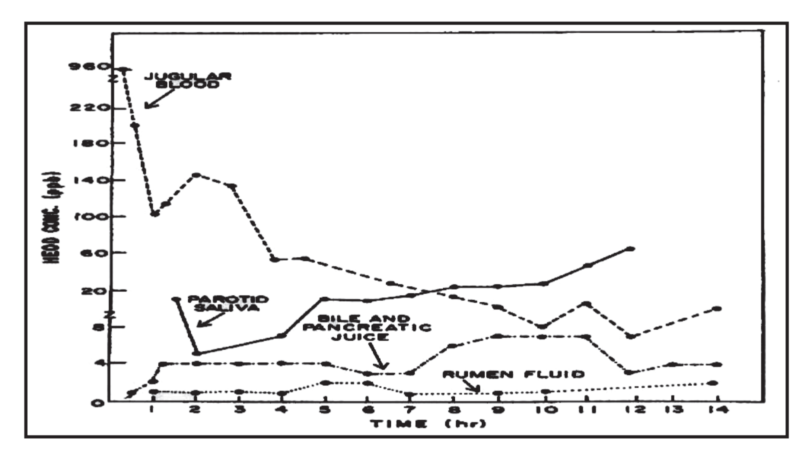
رابعاً: التوزيع وإعادة التوزيع فى جسم الحيوان

DISTRIBUTION AND REDISTRIBUTION WITHIN THE ANIMAL BODY

١- التوزريع بعد المعاملة الحادة Distribution after Acute Administration

بصرف النظر عن مسار الدخول فإن المبيدات الحشرية فى جسم أى حيوان تحمل أولاً عن طريق الجهاز الدموي ثم توزع إلى الأنسجة المختلفة. وعموماً يمكن القول أن التوزيع الأولى يتميز بالسرعة وأن نمط التوزيع يرتبط بسرعة ونمط دوران الدم. على سبيل المثال وجد Kaul وآخرون عام (١٩٧٠) أن الأنشطة الإشعاعية في مختلف الأنسجة بعد الحقن في الوريد بمركب ^{14}C –B- dihydroheptachlor فى ذكور الفئران تصل إلى أقصاها بعد ٣ ساعات ما عدا في القناة الهضمية (تصل إلى أقصاها بعد ٥-٧ ساعات) وفى الكبد (تصل إلى أقصاها بعد١٢ساعه) ومحتوى المعدة (تصل إلى أقصاها بعد١٦ ساعة). بعد ذلك ينخفض النشاط الإشعاعي في جميع الأعضاء موضحاً إعادة توزيع المبيد الحشري ونواتج تمثيله في الأعضاء الهضمية. قام Heath عام (١٩٦٢) وكذا Health، Vandekar عام (١٩٦٤) بدارسة نمط توزيع الديلدرين في الفئران والجرذان ووجد أن الديلدرين يختفي بسرعة من الدم ويتم توزيعه خلال جميع الأنسجة في عدة دقائق. تشمل الأنسجة التي إحتوت على أعلى كميات من الديلدرين المخ والكبد والرئة والكلى والقلب. وفى خلال ٨٠ دقيقة إنخفض تركيز المبيد الحشري في معظم الأعضاء خاصة المخ وتم إعادة توزيعه إلى الجهاز الهضمي والأنسجة الدهنية.

درسCook عام (١٩٧٠) مصير الديلدرين (٢٠-٥٠مللجم) المحقون في وريد الأغنام والحيوانات ذات الأظافر. ولاحظ إنخفاض مستويات الديلدرين في الدم بعد١٢ساعة وزيادة المستويات في الصفراء وسائل البنكرياس وسائل الكرش خلال هذه الفترة (شكل٦-٣). كما لاحظ أن مستوى الديلدرين في Parotid saliva (ومن المحتمل في كل سائل Saliva بالغدد المختلفة) قد إزداد بدرجة واضحة خلال الساعة الأولى ثم إنخفض في الساعة الثانية ثم حدثت زيادة محدودة بعد ذلك. وعليه فإن الديلدرين يعاد دخوله مرة ثانية إلى الجهاز الهضمى من الدم عبر اللعاب Saliva والصفراء وعصارة البنكرياس. وفى الحيوانات ذات الأظافر قدر Cook عام (١٩٧٠) تركيز الديلدرين في الصفراء وعصارة البنكرياس بعد٢٤ساعة وكانت في حدود٦،٢،٦،١٠ جزء في البليون على الترتيب. وبإعتبار حجم السريان العالي في عصارة الصفراء (٥٧, ملل للصفراء،,٣٢ ملل للبنكرياس خلال ٢٤ ساعة) يبدو أن دخول الديلدرين عبر مسار الصفراء ذو أهمية كبيرة ويتفق ذلك مع أشار إليه Heath، Vanderkar عام (١٩٦٤). قام Davison عام (١٩٧٠) بدراسة الأنماط الكلية لتوزيع الديلدرين ونواتج تمثيله في الأغنام بعد٢٤ ساعة من المعاملة بجرعات منخفضة. ولاحظ من النتائج المدونة في جدول (٦-٤) أن الجزء الأعظم من الديلدرين ونواتج تمثيله يوجد في الكرش وغيره من مناطق القناة الهضمية خلال٢٤ ساعة.



شكل (٦-٣) تركيز الديلدرين فى الدم – اللعاب – الصفراء – عصارة البنكرياس – سائل الكرش بعد الحقن بجرعة من الديلدرين مقدارها ٢٠ مللجم فى وريد الأغنام (عن Cook عام ١٩٧٠).

جدول (٦-٤) متوسط توزيع الديلدرين فى تجربه قصيرة المدى وأخرى طويلة المدى (٣٢ أسبوع من التغذية)

	Short-term radiometry		Chronic data: dieldrin mean concentration after 32 weeks[d] (ppm)	Percent Dry matter	Precent fat in Dry matter
	Percent recovery of radioactivity[b]	Extractable with petroleum ether[c] (%)			
Adipose tissue	1.1	102.3	126	68.1	88.4
Heart	0.4	102.3	107	30.8	49.4
Muscle	0.1	105.4	104	25.3	18.2
Brain	0.1	100.9	20.5	22.5	35.5
Spinal cord	0.05	97.5	18.9	32.3	57.9
Carcass	55.5	91.8	110	36.7	39.8
Liver	3.0	78.5	323	29.4	11.4
Kidneys	0.1	64.3	80	20.7	15.8
Rumen contents	17.4	63.9	----	----	----
Gastrointestinal contents	7.0	66.1	----	----	----
Feces	3.2	61.7	----	----	----
Urine	4.4	----	----	----	----
Total	92.35				

Data taken from Davison (1970)

وعموماً يمكن الإشارة إلى أن السبب فى الزيادة البطيئة للمبيدات الحشرية المحبة للدهون فى الأنسجة الدهنية هى أن هذه الأجزاء من الجسم تفتقر إلى الإمداد الدموي بالإضافة إلى فرضيه (١) البطء الشديد فى الإتزان فى الماء خارج الخلية مع الأنسجة (٢) بطء التخلص من هذه الأنسجة.

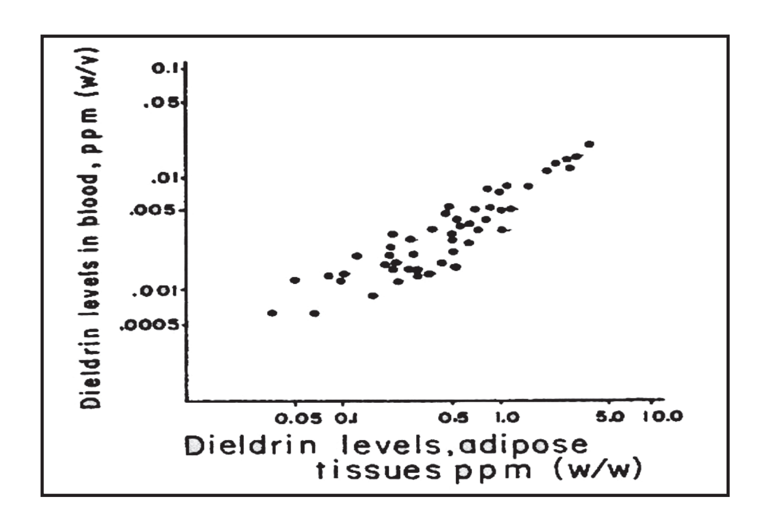
٢- التوزيع بعد التجريع المزمن وديناميكية إعادة التوزيع

Distribution after Chronic Dosing and Dynamics of Redistribution

يبدو من المناقشة السابقة أن التجريع الحاد للمبيدات الحشرية المحبة للدهون يستقر تدريجياً خلال الأنسجة الدهنية بعد فترات معينه من الزمن لإعادة التوزيع وأنه فى حالة إستمرار التعريض اليومي فإن

النمط العام يبدو فى صورة تراكم تدريجي فى الدهن ويصل إلى مرحله الهضبة Plateau بعد عدة شهور. وعليه بالنسبة للتعريض المزمن من المتوقع أن يختلف النمط النهائي لإتزان التراكم عن حالة التعريض الحاد.

وعموماً في الحالة الثابتة أو عند مستوى الإتزان فإن مستوى المبيد الحشري في الدم يرتبط بالتركيز في الأعضاء والأنسجة الأخرى. تم دراسة العلاقة بين تركيز المبيد الحشري في الدم وتركيز المبيد الحشري في الدهون بالتفصيل فى محاولة لإيجاد وسيلة لتحليل متبقي المبيدات فى الدهون. وباختصار فإن العلاقة أكثر منطقيه فى حالة الديلدرين (Hunter، Robinson عام ١٩٦٧) ومقبولة بالنسبة لل DDT وغير واضحة بالنسبة للإندرين (Richardson وآخرون عام١٩٦٧) وغيره من المبيدات الحشرية الكلورونيه العضوية. من الصعب الحصول على مثل هذا الإتزان حينما تكون الأجهزة بطيئة الإستجابة للتغيرات فى مستويات الدم أو حساسة للتقلبات فى النواحي الفسيولوچية والبيوكيميائية للحيوان. أيضاً بالنسبة للمواد سريعة التحلل والإنهيار فإن التوصل إلى حالة الإتزان مع الأعضاء النشطة يصبح صعباً للغاية. هناك مثال لإرتباط جيد بين مستويات الديلدرين في الدم والنسيج الدهنى كما فى شكل (٦-٤). النسبة بين الديلدرين فى النسيج الدهنى مع التركيز في الدم يبدو أنها تبلغ قيمه ١٤٠ في الإنسان (Hunter، Robinson عام١٩٦٧) كما تصل هذه القيمة إلى ١٨٠ في الكلاب (Keane، Zavon عام١٩٦٩). كما حصل Richardson وآخرون عام (١٩٦٧) على إرتباط جيد بين مستويات الديلدرين فى الدم وكذا فى الكبد والكلى والرئة والدهن ولم يكن هناك إرتباط واضح بين الدم والبنكرياس، الدم والطحال، الدم والعضلات فى الكلاب المغذاه على ١, جزء في المليون من مبيد الديلدرين لمدة ١٢٨ يوم. كما وجد Davison عام (١٩٧٠) إرتباط جيد بين كل من الدم والعظام وكذا الدم والمخ، الدم والنسيج الدهنى، الدم والقلب، الدم والعضلات، والدم والحبل الشوكى ولم يظهر إرتباط بين الدم والكلى، الدم والكبد في الأغنام المغذاه على جرعه من الديلدرين٥,٠ — ٤ مللجم/ كجم/ يومياً وذلك لمدة ٣٢ أسبوع. وعموماً يمكن الإشارة إلى وجود إتزان بين مستويات الديلدرين في الدم مع غيره من الأنسجة غير النشطة.



شكل (٦-٤) الارتباط بين مستويات الديلدرين فى الدم والأنسجه الدهنيه فى الإنسان من خلال متطوعين تم تغذيتهم بجرعات ثابتة من الديلدرين لمدة ١٨ شهر (Hunter ، Robinson عام ١٩٦٧).

النتيجة النهائية لمستويات التوزيع في الأعضاء المختلفة يمكن تلخيصها في جدول (٦-٤). نظراً للحجم الكبير ونسبة محتوى الدهون فإن التراكم فى الأنسجة الدهنية يمثل الجزء الأعظم بالنسبة لمبيد الديلدرين فى الجسم. ولو أنه عند إختبار هذه النتائج على أساس الجزء في المليون من الدهن يتضح أن مستويات الديلدرين فى الأنسجة المختلفة ثابتة تقريباً. الاستثناء الوحيد من هذه القاعدة يبدو فى المخ والحبل الشوكى والكبد. حيث أن الأنسجة العصبية التى تشمل المخ يظهر فيها متبقيات المبيدات الكلورونيه العضوية بمستويات أقل كثيراً من المتوقع. السبب فى ذلك غير معروف حيث أن هذه الأنسجة تمتاز بإمداد دموى كافى كما أنها غنية بالليبوبروتين وغيره من المواد الليبيديه التى تظهر توافق عالي لهذه المبيدات الحشرية.

تميل مستويات المبيدات الكلورونيه العضوية فى الكبد إلى التقلب وعليه فإن الارتفاع النسبى لمستوى الديلدرين في دهون الكبد لا يميل إلى الثبات مع المستوى المنخفض في المخ. عموماً فإن دهون الكبد تحتوى على مستويات عالية من المبيدات الحشرية ومن المحتمل أن يكون ذلك بسبب أن هذه الكيميائيات يحدث لها فقد السمية فى العضو وأن معدل فقد السمية يبدو بطيئاً مسبباً زيادة فى مستوى المتبقيات عندما تكون حمولة الجسم أعلى من أقصى معدل يمكن تحويله.

خامساً: العوامل المؤثرة على التخزين والانطلاق

FACTORS AFFECTING STORAGE AND RELEASE

يمكن تميز وتحديد تخزين المبيدات الحشرية فى أنسجه الجسم بشكل جيد من خلال تحليل المتبقيات فى أنسجة الإنسان فى عدة مجتمعات. يبدو الميل للتخزين مرتفعاً فى حالة المبيدات الحشرية الثابتة والمحبة للدهون مثل مجموعه المبيدات الحشرية الكلورونيه العضوية. هناك بعض العوامل مثل الجنس والسلالة والعمر والمنطقة وجميعها تحكم مستويات المبيدات داخل الجسم. على سبيل المثال تتراكم متبقيات المبيدات فى ذكور الإنسان أكثر من الإناث فى أى مجتمع. الإستخلاص العام لهذا السبب هو وجود بعض الظروف الهورمونية والبيوكيميائية والفسيولوجية التى تحفز على التراكم. إختلاف الجنس فى معدل التراكم يبدو واضحاً فى التجارب الحيوانية. فى الفئران نجد أن الاندرين يتراكم فى الإناث أعلى من الذكور. وجد Klevay عام (١٩٧١) أن كبد ذكور الفئران يتخلص من الاندرين مقارنة بنظام الصفراء بسرعة من٢— ١٢ مره. وتبعاً لذلك يتم تحديد مستوى التخزين في بعض الأعضاء من خلال معدل التخلص والإخراج فى أى عضو من أعضاء الجسم.

من المعروف جيداً إنطلاق متبقيات المبيدات الكلورونيه العضوية عبر تيار الدم من الأنسجة الدهنيه وغيرها من المصادر أثناء الجوع. على سبيل المثال أوضح Dale وآخرون عام (١٩٦٢) أن DDT يمكن أن ينطلق من الفئران خلال الجوع. كما أشار Health، Vandekar عام (١٩٦٤) أن تجويع الفئران المعاملة بالديلدرين يؤدى إلى زيادة إفراز الصفراء وإخراج الديلدرين مع البراز وكذا نواتجه التمثيلية. كما وجد كل من Ecobichon، Saschenbrecker عام (١٩٦٩) أن النقص أو الحرمان الغذائي في الديوك الصغيرة يسبب حركه عالية للددت فى البلازما ويؤدى إلى إعادة التوزيع الكامل للددت. كانت الأنسجة التى

أظهرت زيادة ثابتة مع الجوع على جميع تركيزات DDT المختبرة على النحو التالي: الكبد ثم المخ ثم القلب على الترتيب بينما كانت الأعضاء التى أظهرت نقص ثابت هي الكلى ثم العضلات الهيكلية. لوحظ زيادة المتبقيات في الدم في أنواع الطيور الجائعة من خلال الدراسات التى قام بها Donaldson عام (١٩٧٠) والذي لاحظ زيادة فى تركيز DDT في الدم من خلال المجهود ومعاملات البرودة والجوع وذلك في ذكور الفئران التى تعرضت لجرعه قدرها ٥ مللجم/كجم من DDT المعاملة فمياً لمدة ١٤ يوم.

قام Rose عام (١٩٧١) بدراسة العلاقة بين حركة الأحماض الدهنية فى تيار الدم ومستوى الديلدرين فى الدم. وقد أستخدم فى دراسته ضغوط قصيرة المدى من خلال التعرض للبرودة والسباحة والمعاملة بمواد كيميائية محثة (عامل حركة الدهون) وعوامل ضغط طويلة المدى مثل الجوع وذلك لتغير مستوى الأحماض الدهنية الحرة في الفئران البيضاء. وفى جميع الحالات التى لوحظ فيها زيادة في مستوى الأحماض الدهنية الحرة في الدم ظلت مستويات الديلدرين المشع ثابتة عند dpm ٢٠١٥/ml لكل ملليلتر من الدم في المقارنة وكذا ٢٠١٦ ml/dpm بالنسبة للفئران المعاملة بالديلدرين وبنفس الكيفية فإن عامل حركة الدهون والذى إستخلص من الغدة النخامية للخنزير يسبب زيادة في الحمض الدهنى من mL في المقارنة إلى ١٨١ ml/dpm في الفئران المعاملة. يسبب الجوع زيادة صغيرة في الديلدرين حيث بلغ ml/١٢٥dpm في المقارنة، ml/١٧٨dpm في الفئران الجائعة. بينما كانت مستويات الأحماض الدهنية ٢٦٦ ميكرومول/لتر فى المقارنة، ٦٥٥ ميكرومول/لتر فى الفئران الجائعة. ولو أن هذه الزيادة في الديلدرين يمكن تفسيرها من خلال النقص في حجم النسيج الدهنى منفرداً وبدون إعتبار لإطلاق الأحماض الدهنية. وعموماً فإن مستويات الأحماض الدهنية ليس لها دور واضح في مستويات الديلدرين في الدم.

إستقراء النتائج المتاحة يوضح ترتيب إناث الفئران من حيث معدل التراكم في الأنسجة الدهنية على النحو التالي DDT > dieldrin > methoxy chlor. وتظهر النتائج تراكم ١٠٠ جزء في المليون من DDT/DDE عند جرعات ٥ جزء في المليون يومياً مع الغذاء لمدة ١٠ أسابيع مقابل ٦٧ جزء في المليون، ٢٢ جزء في المليون على الترتيب بالنسبة للديلدرين والميثوكسى كلور بعد التجريع اليومي بمعدل ١٠ جزء في المليون لمدة ١٠ أسابيع مع كل مبيد (Street، Blau عام ١٩٦٦). وعليه عند مقارنة الجرعات يمكن أن يعمل DDT على خفض تخزين الديلدرين والميثوكسى كلور كما أن الديلدرين يمكن أن يخفض تخزين الميثوكسى كلور ولكن لا يحدث خفض مع المخاليط الأخرى. وفى خنزير غينيا (Street،Wagstaff عام ١٩٧١) لا يسير ترتيب معدل التراكم بنفس النمط السابق: dieldrin (٥٤٢ ppm) >> DDT (٢١ ppm) ≥ Lindane (١٢ ppm) بعد التغذية بجرعة قدرها ٢٥ جزء في المليون يومياً من كل مبيد لمدة ١٤٥ يوم. بإفتراض أن درجة التراكم دلالة جيدة للتوافق في مكان الإرتباط فإن الديلدرين يمكن أن يقلل من تخزين الددت ولكن لا يستطيع الأخير التأثير على تخزين الديلدرين (١ جزء في المليون) بدرجة كافية لإحداث خفض لكميات كبيرة من الددت (٥٠ جزء في المليون) في خنازير غينيا وهذا يتفق مع الإختلاف الكبير في درجات التراكم في هذا النوع. المنافسة لمركب DDT، Dieldrin في نفس أماكن الإرتباط واردة حيث أن هذه المبيدات لها نفس نمط الإرتباط في مخ الفأر (Matsumura، Hayashi عام ١٩٦٩) (جدول ٦-٥).

هذا الإيضاح يدعم الرؤية التي تشير إلى أن المنافسة الإحلالية تلعب دوراً هاماً في تداخلات العقاقير والمبيدات الحشرية (Wilkinson عام١٩٧٦). جميع هذه المواد الكيميائية لها قدرة على التداخل الغشائي ومن المتوقع أن تحدث التداخلات الجزيئية على مستوى الغشاء. وعليه فليس من المستغرب أن تؤدى العوامل التي تنشط السطح والصدمات الكهربية على تغير مستويات تخزين مبيدات الآفات. ومن ثم من المتوقع أن تعمل هذه المعاملات على تعديل أو تحوير خصائص الغشاء.

جدول (٦-٥) توزيع خمسة مبيدات حشرية خلال المكونات المختلفة للجهاز العصبي المركزي في الفأر والصرصور

	Dieldrin	DDT	Lindane	Phthalthrin	Nicotine
Rat brain[b]					
Supernatant[c]	1.00	1.12	4.98	3.74	18.26
Cell metmbrane	1.92	2.49	1.02	1.64	1.55
Myelin fragment	6.05	6.17	5.45	10.25	2.58
Synaptic complexes	4.60	5.73	1.81	0.16	3.62
Mitochondria	1.23	1.16	0.73	0.71	1.90
Debris and nucleus	8.32	8.12	8.00	7.52	1.97
Cockroach nerve cord, ganglia[b]	144.6	209.0	382.3	512.5	568.5
Supernatant[c]	151.2	104.8	59.6	62.1	10.4
Cell membrane	99.6	40.2	6.1	9.7	4.0
Cell membrane	58.3	40.2	1.6	4.6	0.1
Synaptic complexes - mitochondria	27.5	45.6	0.6	4.9	0.5
Sheath, nucleus debris	21.0	42.2	0.5	3.9	1.4

From Matsumura and Hayashi (1969).

سادساً: النفاذية والتوزيع عبر الأعضاء والأنسجة الحيوية

PENETRATION AND DISTRIBUTION INTO VITAL ORGANS AND TISSUES

١- الجهاز العصبي Nervous System

يعتبر الجهاز العصبي من أهم الأماكن المعرضة لهجوم المبيدات الحشرية وعليه فإن نفاذية وتوزيع المبيدات الحشرية خلاله تعتبر من الأمور الهامة التى تم تناولها من خلال العديد من الدراسات البحثية.

وقد لوحظ أن المخ يميل إلى تراكم مستويات منخفضة من متبقيات المبيدات الحشرية في الثدييات وعليه قد يطرح سؤال هام عن مدى وجود حاجز بين الدم والمخ ضد المبيدات الحشرية الكيميائية. يعتقد أن حاجز الدم - المخ Blood –brain barrier يحيط بالشعيرات الدموية لأوعية المخ. بعد المرور من هذا الحاجز فإن العقار أوالمبيد الحشري يجب أن يستمر فى النفاذ عبر غشاء المخ. من المعروف أن

العديد من العقاقير يمكن أن تنفذ من الدم إلى السائل المخي الشوكى عبر الإنتشار البسيط بمعدلات توازى معامل الفصل التجزيئى للدهن- الماء (Albert عام ١٩٦٨). وبمعنى آخر من المتوقع أن تنفذ المركبات المحبة للدهون مثل المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية خلال المخ بسرعة. وكلما زادت قطبية المبيد الحشري إنخفض معدل النفاذية. الإستثناءات هى في المركبات الكيميائية التى لا يمكن تمييزها عن الأيونات نشطة الإنتقال عبر الجهاز العصبي المركزي. الملاحظة العامة هي أن الحاجز يعتبر مؤثر فقط ضد المبيدات الحشرية عالية القطبية وهى في العادة قليلة نسبياً.

على العكس مما سبق يبدو أن أعصاب الحشرات تملك حاجز أكثر تقدماً في التكوين تجاه المركبات القطبية. مركبات Acetylcholine، Physostigmine أو Eserine وكذا مركبات Prostigmine، Tubocurarine غير مؤثرة ضد أعصاب الحشرات بينما تعتبر عالية النشاط ضد أعصاب الثدييات. ولا يرجع هذا التباين إلى الإختلاف في الحساسية الملازمة للكائن الحي إنما يرجع إلى الحقيقة التى تشير إلى أن مشتقات الكاربامات غير القطبية شديدة السمية لكل من الحشرات والثدييات. وعليه قد يكون من المستغرب أن المركب القطبي السام يصبح مبيد حشري. ضمن هذه المركبات السابقة فإن مركب Prostigmine والذي يعتبر في الغالب كامل التأين عند درجة pH ٧ يكون غير سام بينما مركب Eserine الذى من المتوقع أن يكون له جزء ذو قيمة ٠٩١, (O'Brien، Fisher عام ١٩٥٨) في الحالة غير المتأينة قليل السمية (بالنظر إلى قيمة LD_{50} وهى حوالى ٣٠/١ من السمية تجاه الحشرات بالنسبة للجرذان). وكما تم مناقشته سابقاً فإن الجهاز العصبي المركزي في الحشرات أكثر مقاومة للمركبات الكيميائية القطبية وذلك بسبب تغطيته بغمد عصبي غير قابل للنفاذ الأيونى (Hoyle عام ١٩٥٣). لتجنب مشاكل النفاذية يتم تصميم معظم المبيدات الحشرية النشطة على الجهاز العصبي المركزي بحيث تكون غير قطبية ومحبة للدهون. وعليه فإنه من غير المتوقع أن يظهر الجهاز العصبي المركزي في الثدييات أى مقاومة ضد هذه المركبات.

السؤال المطروح الآن هو لماذا يميل الجهاز العصبي المركزي لتراكم كميات أقل من متبقيات المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية ؟ يمكن أن توجد هذه الإجابة في عمليات تجزئة المبيدات مع الأخذ في الإعتبار أن الدم أكثر من حاجز الدم- المخ. من المعروف أن مستوى المتبقيات في المخ يرتفع خلال عدة دقائق بعد المعاملة عبر الوريد ويصل إلى أقصاه خلال عدة ساعات وذلك في جميع الأنسجة الأخرى مثل النسيج الدهنى ولكن في النهاية يصل إلى مستوى إتزان منخفض عن غيره من الأنسجة. من المحتمل أن يؤثر الغياب الفعلي للدهون العصبية في المخ إلى حد ما على المستويات النهائية للمتبقيات ولكن ما زال الأمر يحتاج إلى معلومات أكثر لإيضاح هذه النقطة.

٢- النقل إلى الأجنة والأعضاء التناسلية Transfer to Fetus and Reproductive Organs

تحتوى المشيمة Placenta أيضاً على نظام حاجز يشار إليه بالحاجز المشيمى Placental barrier تقوم إختياريته أساساً على النقل النشط للأحماض الأمينية والجلوكوز والفيتامينات والأيونات غير العضوية. تنتقل المركبات القطبية الأخرى ببطء شديد. بالمقارنة مع حاجز الدم- المخ فإن الحاجز المشيمى أقل إختيارية وكفاءة. وعليه فإن المركبات الكيميائية القطبية تجد طريقها إلى الجنين. أيضاً

لا يملك الجنين أى آلية فعالة للتخلص من المركبات الكيميائية القطبية كما يحدث في المخ. لا تجد المبيدات الحشرية القابلة للذوبان في الدهون أى صعوبة في الوصول إلى الجنين. وحيث يتوقع أن تنتشر هذه المركبات الكيميائية القابلة للذوبان في الدهون بسرعة فإن معدل تراكمها النهائي يحدده الفصل التجزيئى ضد الدم. وعلى العكس من ذلك فإن المركبات الكيميائية القطبية أو نواتج تمثيلها القطبية يتوقع أن تصل إلى الجنين ببطء كما أن معدل التخلص منها يبدو بطيئاً.

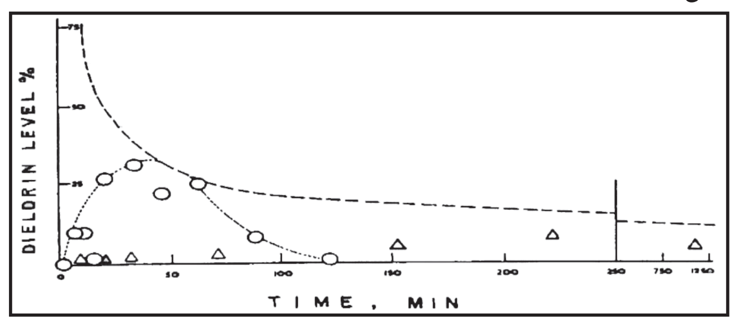
أستعرض Finnegan وآخرون عام (١٩٤٩) المرور المشيمى للددت في الكلاب. كما أكد Backstrom وآخرون عام (١٩٦٥) هذه الملاحظات في الجرذان الحوامل بإستخدام طريقة التقدير الإشعاعى لكامل الجسم. يتراكم كل من DDT، Dicldrin في الجنين خاصة في الكبد والدهن والقناة الهضمية . يبدو أن مستويات التراكم في الجنين لا تختلف كثيراً عن ما هو موجود في مخ وقلب الأم. وجدت كميات كبيرة من DDT، Dieldrin في الجسم الأصفر للمبايض. كما أن هناك أنسجة أخرى أظهرت مستويات عالية من التراكم بالنسبة للددت والديلدرين وهى الكبد والمشيمة والغدد الثديية.

بالنسبة للمبيدات الحشرية الأكثر قطبية لم يتمكن كل من Plunger، Fischer عام (١٩٦٥) من إستكشاف أى آثار لمبيد الباراثيون في الجنين عمر ٨ شهور لأم تناولت جرعة مميتة من هذا المبيد. ولو أن Fish عام (١٩٦٦) قرر أن كولين إستريز أجنة الفئران تم تثبيطه عند معاملة الأمهات بمبيد الباراثيون والميثيل باراثيون أو DFP من خلال الحقن داخل الغشاء البريتونى مما يوضح النقل إلى الجنين. كما قام كل من Ackermann، Engst عام (١٩٧٠) وكذا Villeneuve وآخرون عام (١٩٧٢) بمحاولة كاملة لدراسة كمية عن مدى نقل المبيدات الفوسفورية العضوية. كانت المجموعة الأولى التي وجدت في الأنسجة المختلفة لأجنة الفئران هي Methylparathion، Bromophos، Imidan. كما وجد أيضاً Methylparaoxon (الناتج التمثيلي السام لـ Methylparathion). المجموعة الأخيرة درست العلاقة بين كميات ^{14}C-parathion في دم الجنين والأم مع محاولة ربط النتائج مع مستويات كولين إستريز البلازما.

وقد أوضحت النتائج أن مستويات الباراثيون فى بلازما الجنين أقل كثيراً مما هو موجود في المخ. كما أن نشاط كولين إستريز البلازما يعتبر أيضاً دلالة على أن الحاجز المشيمى له دور بالنسبة للمبيدات الحشرية القطبية نسبياً فى الفأر.

مع الأخذ فى الإعتبار تراكم DDT قام كل من Dedek، Schmidt عام (١٩٧٢) بدراسة معدل الإنتقال لأجنة الجرذان بإستخدام جرذان تم حقنها بحوالي ٥, ملجم/يومياً من DDT عبر الغشاء البريتونى. وقد وجد أن مستويات DDT ونواتج تمثيلها في دم الأجنة تقع فى حدود ٥٠٪ مما هو موجود فى دم الأم كما أن كبد ومخ الجنين يحتويان على كميات أقل قليلاً مما هو موجود فى أعضاء الأم. أدى الضغط من خلال التجويع إلى زيادة في تركيز DDT ونواتج تمثيله فى الجنين. وقد قام Huber عام (١٩٦٥) بتغذية الجرذان الحوامل بجرعة مقدارها ٤٠ جزء فى المليون من Kepone ووجد أن متوسط ٥ جزء في المليون قد تراكم فى سبعة أجنة تزن حوالي ٣, جرام. وهذا المستوى يعادل المستوى الذى

وجد في مخ الأمهات ولكنه أقل كثيراً من المستويات التى وجدت فى كبدها (٤٥ جزء في المليون) وكذا الدهون (١٣ جزء في المليون) وعلى العكس من ذلك درس Hathway وآخرون عام (١٩٦٧) آلية نقل الديلدرين من أمهات الأرانب إلى طور Blastocyst في الأجنة. ولوحظ أن Blastocyst الحرة تلتقط الديلدرين بسرعة أكبر من دم الأمهات (شكل٦-٥) وبعد تثبيت الجنين ينخفض معدل الإلتقاط إلى أسفل. خلال النصف الثاني من الحمل يبدو أن مرور الديلدرين إلى الأجنة يكون محدداً بطريقة عمل المشيمة حيث يتوقف المرور نتيجة نقص مستوى الديلدرين فى السائل الأمنيونى. وبالنسبة لـ Blastocysts يصل تركيز الديلدرين في الجنين الكامل لنفس مستواه في دم الأم خلال ٤٠-٥٠ دقيقة ثم ينخفض بعد ذلك إلى حوالى ٣/١ ما هو موجود في دم الأم. كما تم حقن ^{14}C–Dieldrin ولوحظ ظهور الديلدرين فى دم الأم وهو ما يبرهن وجود طريقين لمرور الديلدرين ولو أنه لم يتم تقدير السرعات النسبية لعمليات النقل.



شكل (٦-٥) زمن إلتقاط ^{14}C-Dieldrin في Blastocysts للأرانب (دوائر) وسائل Blastocyst (مثلث) والعلاقة بين المستوى في دم الأم (خطوط متقطعة). جميع القيم يعبر عنها بنسبة مئوية من مستوى الديلدرين (٥دقائق بعد الحقن) في دم الأم (عن Hathway وآخرون عام ١٩٦٧).

ويبدو أن حاجز المشيمة ليس بالمستوى الفعال بالنسبة للمركبات عالية الذوبان فى الدهون بينما فى حالة المركبات القطبية فإن الكفاءة تبدو عالية المعنوية حيث تصل النسبة إلى١٠٠: ١ فى حالة الباراثيون (جدول٦-٦). ولو أنه بسبب توقع قدرة الأجنة على إخراج أو إفراز المركبات القطبية ببطء وهى أكثر حساسية للسموم عن الحيوان البالغ ونظراً لإختلاف تثبيط إنزيم الأستيل كولين إستريز فإن كفاءة هذا الحاجز ضد المركبات عالية الذوبان فى الدهون تعتبر غير فعالة.

وبالنسبة لوجود المبيدات الحشرية في الأعضاء التناسلية فإنه من الممكن أن تسبب تغيرات مورفولوچية ووظيفية لهذه الأعضاء. على سبيل المثال وجد Burlington، Lindeman عام (١٩٥٠) أنDDT يثبط بشدة الأنابيب الخصوية وغيرها من الأعضاء التناسلية المساعدة في الديوك الصغيرة. كما لاحظ Deichmann وآخرون عام (١٩٧١) إنخفاض في القدرة التناسلية للكلاب المغذاه على DDT. كما أشار Mandzhgalodze، Vashakidze عام (١٩٧٢) أن الكارباريل عند قيم١/١، ١/٢٠٠، ١٠٠/٥٠٠ من LD_{50} في الفئران تؤدى إلى حدوث تأثيرات سامة للغدد التناسلية كما تتداخل مع الدورة النزوية Estrus cycle. كما أشار Gellert وآخرون عام (١٩٧٢) أن حقن o,p’–DDT تحت البريتون لمدة ٢٧ يوما يؤخر فتح المهبل ويزيد من وزن المبايض والرحم في الفأر. ويمكن الإشارة إلى أن هذا التأثير يرجع

إلى الفعل على الأعضاء المنتجة للهرمون أو الكبد حيث يمكن أن تلعب دوراً هاماً على المستويات الهرمونية.

جدول (٦-٦) محتويات الأم وبلازما الأجنة والسائل الأمنيونى من الباراثيون

Sample	Time (min)	Parathionb (ng/ml)	Approximate plasma ChE inhibition[c] (%)
Maternal plasma	10	593	41
	20	131	43
	30	110	44
	60	44.5	40
	120	35.5	41
	240	30.5	24
Fetal plasma	10	3.85	21
	30	1.10	24
	60	0.65	23
Amniotic fluid	60	ND[d]	-
		ND	-
		ND	-

From Villeneuve et al. (1972)

سابعاً : التخلص من المبيدات الحشرية عن طريق الإخراج والإفراز

ELIMINATION OF INSECTICIDES: EXCRETION AND SECRETION

١- الإخراج عن طريق سائل الصفراء والبول Biliary and Urinary Excretion

يتم إخراج المواد الغريبة خلال مسارين رئيسين هما المسار الكلوي والكبدي. قد توجد نظم أخرى أقل أهمية مثل الرئة بالنسبة للمواد القابلة للتطاير أو الإفراز عن طريق العرق واللعاب وكذا التخلص خلال أنسجة غير حيوية مثل الشعر والأظافر. وبالنسبة للمبيدات الحشرية يبدو أن هذه المسارات الأقل أهمية لا تلعب أى دور معنوي في هذا الصدد. الإستثناء الوحيد هو إفراز متبقيات المبيدات فى اللبن. بالنسبة للعمليات الرئيسية الخاصة بالإفراز فإنه من الضروري دخول المبيدات الحشرية إلى تيار الدم. يزود الكبد بوريد كبدي كما تزود الكلى بشريان كلوي وخلالهما يتم نقل المواد الغريبة بواسطة الدم إلى هذه الأعضاء. وحيث يتم سريان الدم خلال هذه الأعضاء عبر الأوردة الكبدية والكلوية فإن المادة التى لا تدخل عضو ما يمكن أن تنتقل إلى العضو الآخر. المواد التى تدخل هذه الأعضاء يحدث لها أولاً عمليات تحول تمثيلية ثم يحدث لها بعد ذلك إخراج عبر قناة الصفراء إلى القناة الهضمية حتى يتم التخلص منها فى البراز (النظام الكبدي) أو تخرج مع

البول (النظام الكلوي). في الحالات الأخرى المحدودة فإن المواد الفقيرة الذوبان مثل Chlorinated dibenzo-p-dioxins قد تمر خلال الجهاز الهضمي دون حدوث إمتصاص إلى الدم وبالتالي تظهر في البراز على شكل مادة أصلية (Norback وآخرون عام ١٩٧٣).

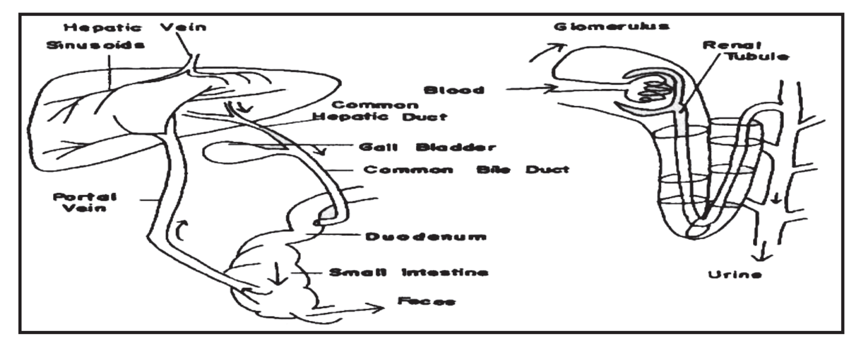
في نظام الكبد- الصفراء فإن مشتقات المبيدات الحشرية تظهر في الكبد ثم تنتقل إلى الصفراء من خلال قناتين في الكبد والتي تؤدى إلى قناة رئيسية تدخل في الحوصلة الصفراوية Gall bladder لتخزين الصفراء (شكل٦-٦). وعلى فترات يترك سائل الصفراء الحوصلة الصفراوية إلى القناة الصفراوية حيث يتم إخراجه عبر الجزء الثاني من الأثنى عشر Duodenum والذي يتصل مباشرة بالقناة الهضمية الصغيرة. بعض المركبات يتم إمتصاصها من القناة الهضمية الصغيرة لترجع مرة ثانية إلى الوريد الكبدي وعليه فإن هناك إحتمال لإعادة الدوران خلال هذا المسار.

يتم تقدير معدل ومسار الإخراج لمشتقات المبيدات الحشرية (المبيدات الحشرية ونواتج تمثيلها) من خلال:-

١- معدل الدخول إلى الكبد والكلى من الدم

٢- سهولة تخلص هذه الأعضاء من المواد إلى الأجهزة الإخراجية المقابلة

هناك ثقوب كبيرة في جدر الخلايا البرانشيمية للكبد كما أن الجزئيات الكبيرة التى يصل وزنها إلى ٥٠٠٠ تمر بسهولة إلى النظام الكبدي. تؤدى هذه السهولة في المرور إلى مرور معقد Bilirubin إلى النظام الكبدي من الدم (Segre عام ١٩٧٢) مما يوضح أن Bilirubin الموجود في البلازما والكبد يوجد من خلال قدرته على الذوبان في الدهون وهو عامل هام ومحدد لإلتقاط العقاقير. وعليه من المتوقع أن يتم إلتقاط ودخول معظم المبيدات الحشرية من خلال الكبد حيث يتم تراكم جميع المبيدات المحبة للذوبان في الدهون بالكبد. وقد يتركز DDT وغيره من المبيدات الحشرية عالية الذوبان في الدهون في الكبد خلال المراحل الأولى للتسمم أو عندما يحتوى الجهاز على تركيزات عالية من التراكم. ولو أنه عند الإتزان فإن المتبقيات في الكبد تميل إلى الإستقرار عند مستويات ترتبط بمحتواه الدهنى.



شكل (٦-٦) رسم تخطيطى لآليات الإخراج عن طريق الصفراء والبول (Albert عام ١٩٦٨)

إذا لم تظهر عملية الالتقاط دوراً هاماً ومحدداً فإن الصفراء تقوم بالإخراج. وعموماً فإن الغرض الرئيسي للنشاط الهادم الكبدي ضد المواد الغريبة هو تحول المركبات غير القطبية والقابلة للذوبان في الدهون إلى مركبات قطبيه قابله للذوبان في الماء يمكن إخراجها. لا يحدث أي تغير للمركبات

عالية القطبية سواء التى لا تمتص عن طريق الجهاز الكبدي أو التى لا يتم إخراجها خلال الجهاز البولي أو الجهاز الكبدي.

أشارWilliams عام (١٩٦٧) أن عملية الإخراج عن طريق الصفراء ترتبط بحجم المركب أى كلما زاد الوزن الجزيئي للمركبات كلما كانت أسرع في الإخراج. وفى الواقع فإن المركبات ذات الوزن الجزيئي الأقل من ١٥٠ تحتاج إلى وقت طويل حتى تمر خلال هذا النظام. العديد من المبيدات الكيميائية الحشرية يمكن أن يتم إخراجها خلال الجهاز الصفراوي دون أن يحدث لها أى إرتباط.

وعموماً فإن المتطلبات الأساسية للإخراج تتمثل في القطبية والحجم الجزيئي.

يمكن تقسيم عملية الدخول للكلى إلى عمليتين وظيفيتين في الوحدة الكلوية Nephron نفسها وهما:-

١- الدخول الأولى خلال المكببة Glomerulus.

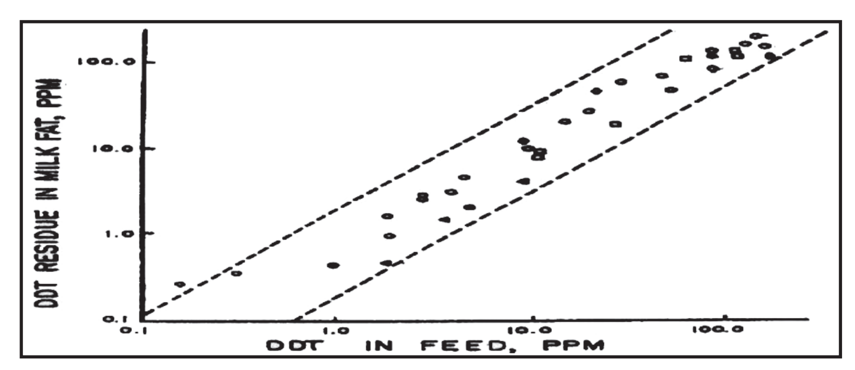
٢- عملية إعادة الامتصاص خلال الأنابيب الكلوية.

يتجه الدم إلى المكببة والتى تملك ثقوب على جدارها ذات طبيعة لا تسمح بمرور معظم البروتين. ولذا فإن البروتين والمبيدات المرتبطة يتم التخلص منها فى هذا المكان. ويعتقد أن لكلية الإنسان قدرة على إنتاج ١٨٥ لتر من راشح المكببة يومياً ويتم إنتاج حوالي١،٥ لتر من البول أما الباقي فيعاد إمتصاصه خلال الغشاء غير المثقب للأنابيب الكلوية (Albert عام١٩٦٨). يبدو أن مرور المواد القابلة للذوبان فى الدهون خلال كل من الغشائين يتوافق مع قانون الانتشار في كلا الاتجاهين ولو أنه فى بعض الأيونات تتم العملية خلال آلية النقل النشط. وعليه فإنه من الممكن بالنسبة للمواد القابلة للذوبان فى الدهون أن يتم دخولها أولاً خلال المكببة ثم يعاد إمتصاصها بواسطة الأنابيب الكلوية. وفى حالة آلية النقل أو المرور الإختيارى فإن الكلية تبدو أكثر كفاءة في إلتقاط وإخراج المواد القطبية والتي لا يمكن إلتقاطها خلال النظام الكبدي. وعليه فإن الحاجز الكلوي Renal barrier هو الأكثر أهميه بالنسبة للمبيدات الكيميائية الحشرية والتي تكون عموماً أقل قطبيه عن الممكن إخراجها خلال هذا المسار. النواتج التمثيلية القطبية فقط هي التى يمكن إخراجها خلال هذا النظام ولو أنه في الغالب توجد كميات صغيرة جداً من النواتج المحبة للذوبان في الدهون يمكن إخراجها (Matthews وآخرون عام١٩٧١). هذه الفرضية إلى حد ما تعطى دلالة على طبيعة نظام الإمتصاص – إعادة الإمتصاص والذي يعتمد على التركيز المتدرج.

٢- الإفراز في اللبن Secretion in Milk

من المعروف أن المبيدات الحشرية الكلورونيه العضوية يتم إخراجها عبر اللبن في الحيوانات المجترة (Zweig وآخرون عام١٩٦١) وفى الإنسان (Tanabe عام١٩٧٢). يبدو أن مستويات المتبقيات في اللبن مرتبطة إلى حد كبير بالنوع. حيث وجد أن لبن الإنسان يحتوى على ضعف الكميه الموجودة في الأبقار (Eagan وآخرون عام١٩٦٥). العلاقة العامة بين مستويات DDT في الأعلاف وظهوره في ألبان الأبقار تم تلخيصها بواسطة Witt وآخرون عام (١٩٦٦ b). تبعاً للنتائج العامة (شكل٦-٧) فإن العلاقة توجد دائماً بنسبه١:١. عند المستويات المنخفضة منDDT تبدو العلاقة أكثر قليلاً لصالح

اللبن كما أن٥،٠ جزء في المليون منDDT في الأعلاف قد تسبب مستوى تراكم في دهن اللبن يصل إلى حوالي١ جزء في المليون.



شكل (٦-٧) متبقيات الددت فى دهن اللبن مقابل متبقيات الددت فى الأعلاف (Witt وأخرون عام ١٩٦٦b)

لدراسة العلاقة بين الدرجات النسبية للتراكم في اللبن بالنسبة للمبيدات الكلورونيه العضوية قام Gannon وآخرون عام (١٩٥٩a) بتغذية الأبقار يومياً على أعلاف تحتوى على مبيدات حشرية لمدة ١٦ أسبوع بجرعات مختلفة. كان معدل التراكم في اللبن لهذه المبيدات الحشرية على النحو التالي:-

Aldrin (excreted as dieldrin) > dieldrin > heptachlor (excreted as epoxide) >> methoxychlor.

قارن Wilson، Cook عام (١٩٧٢) نسبة الديلدرين التي يتم إخراجها في اللبن مقارنة بالبراز والبول. تناولت الأبقار فمياً جرعة مقدارها ,١ مللجم/كجم من الديلدرين لمدة ٦ أسابيع وتم جمع البول والبراز واللبن. في نهاية التجربة تم تشريح الحيوان. إجمالاً لوحظ أن حوالي٤٢،٧٧٪ من الديلدرين المعامل ثم إستعادته منه٣١،٦٪ في البراز،٨٪ في الدهن في يوم التشريح،٣،١٪ في اللبن،,٠٧٪ فى سائل الجسم، صفر ٪ في البول. كانت نسبة الديلدرين في اللبن منخفضة مقارنة بالبراز. الجزء الباقي الذي لم يقدر وهو في حدود٥٧٪ يلزم إخراجه كمنتجات تمثيلية في البراز والبول وعليه فإن نسبة الإخراج في اللبن تبدو هي الأصغر.

قام Witt وآخرون عام (١٩٦٦b) بدراسة تأثير مسار المعاملة على معدل ظهور الددت في لبن الأبقار (جدول٦-٨). من هذه النتائج أمكن إستخلاص أن الحقن الوريدي سبب أعلى مستوى من الددت الكلى في اللبن. وهذه النتيجة منطقية حيث أن المتبقيات تنتقل إلى الغدة اللبنية خلال تيار الدم. أتضح أيضاً من النتائج حدوث معظم الأنشطة التمثيلية في الكرش Rumen وعليه فإن الطريقتين تسمح بدخول DDT إلى الكرش كما أن المسار الفمى يعطى أعلى نسبة من نواتج التمثيل.

من المهم التركيز على أن نواتج التمثيل تظهر أيضاً في اللبن. ولو أنه لا توجد نتائج كافية توضح كيفية إخراج نواتج التمثيل القطبية خلال هذا المسار. العديد من نواتج التمثيل الكارباماتية الموجودة في البول أمكن التعرف عليها في اللبن. على سبيل المثال وجد Robbins وآخرون عام (١٩٧٠) مركب ٤-benzothienyl sulfate-١-oxide في لبن الأبقار والأغنام نتيجة المعاملة الفمية لمبيد Mobam على هيئة كبسولات. هذا الناتج التمثيلي يعتبر أيضاً واحد من أهم النواتج التمثيلية في بول الأغنام

والأبقار. ولو أنه في حالة اللبن يعتبر هو الناتج التمثيلي الوحيد الموجود بتركيزات واضحة مما يظهر إختيارية اللبن كنظام إخراجي.

جدول (٦-٨) الإختلافات فى معدل ظهور متبقيات DDT فى لبن الأبقار وفقاً لطريقة المعاملة.

Method of application	Mean maximum response[a] (ppm in milk fat)				Total DDT-R
	Consecutive days dosed	DDT	DDE	DDD	
Intratracheal	1	0.68	0.06	0.0	0.74
	6	1.54	0.01	0.08	1.64
Rumen. capsular[b]	1	0.59	0.0	0.28	0.87
	6	0.49	0.08	1.18	1.75
Rumen. aged residue[c]	1	0.38	0.90	0.56	1.84
Intravenous	1	3.00	0.12	0.12	3.24
	6	7.60	0.25	0.68	8.53

From Witt et al. (1966[b]).

من المهم التركيز على أن نواتج التمثيل تظهر أيضاً في اللبن. ولو أنه لا توجد نتائج كافية توضح كيفية إخراج نواتج التمثيل القطبية خلال هذا المسار. العديد من نواتج التمثيل الكارباماتية الموجودة في البول أمكن التعرف عليها في اللبن. على سبيل المثال وجد Robbins وآخرون عام (١٩٧٠) مركب ٤-benzothienyl sulfate-١-oxide في لبن الأبقار والأغنام نتيجة المعاملة الفمية لمبيد Mobam على هيئة كبسولات. هذا الناتج التمثيلي يعتبر أيضاً واحد من أهم النواتج التمثيلية في بول الأغنام والأبقار. ولو أنه في حالة اللبن يعتبر هو الناتج التمثيلي الوحيد الموجود بتركيزات واضحة مما يظهر إختيارية اللبن كنظام إخراجي.

ثامناً : قائمة المراجع

1. Ackermann, H., and R. Engst (1970). *Arch.. Toxicol.* 26:17.
2. Albert, A., (1968). *Selective Toxicity,* 4th ed. Butler & Tanner, London, p. 79.
3. Backstrom, J., E. Hansson, and S. Uliberg (1965). *Toxicol. Appl.* Pharmacol. 7:90.
4. Baron, R. L., and J. D. Doherty (1967). *J. Agr.* Food Chem. 15:830.
5. Brooks, G. T. (1976). Penetration and distribution of insecticides. In *Insecticide Biochemistry* and *Physiology*. C. F.Wilkinson, ed. Plenum Press, New York p.3.
6. Brown, J. R. (1970).*Toxicol*. *Appl*. *Pharmacol*. 17: 504.
7. Brown, V. K., A. Richardson, J. Robinson, and D. E. Stevenson (1965).*Food Cosmet. Toxicol. 3: 675*.

8. Bruce, W.N., R. P. Link, and G. C. Decker (1965). *J. Agr.* Food Chem. 13:63.

9. Burlington, H. L., and V. F. Lindeman (1950). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 74:48.

10. Cook, R. M. (1967). *J. Agr.* Food Chem. 18:434.

11. Dale, W. E., T. B. Gaines, and W. J. Hayes (1962). *Toxicol. Appl.* Pharmacol. *4:89.*

12. Davison, K. L. (1970). *J. Agr.* Food Chem. 18:1156.

13. Dedek, W., and R. Schmidt (1972). *Pharmazie* 27:294.

14. Deichmann, W. B., W. E. Macdonald, A. G. Beasley, and D. Cubit (1971). *Ind. Med.* 40:10.

15. Donaldson, W. E., T. J. Sheets, and M. D. Jackson (1968). *Poultry Sci* 47:237.

16. Eagan, H., R. Goulding, J. Roburn, and J. O'G. Tatton (1965). *Br. Med. J.* 11:66.

17. Ecobichon, D. J., and P. W. Saschenbrecker (1969). *Toxicol. Appl.* Pharmacol. 15:420.

18. Ely, R. E., L. A. Moore, R. H. Carter, and B. A. App (1957). *J. Econ. Entomol.* 50:348.

19. Everett, L. J., C. A. Anderson, and D. MacDougall (1966). *J. Agr.* Food Chem. 14:47.

20. Feldman, R. J., and H. T. Maibach (1970). *J. Invest. Dermatol.* 54:435.

21. Feldman, J. K., H. B. Haag, and P. S. Larson (1949). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*72:357.

22. Fischer, R. and C. Plunger (1965). *Mitt. Arch. Toxicol* 21:101.

23. Fish, S. A. (1966). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 96:1148.

24. Gage, J. C. (1968). *Br. J. Ind. Med.* 25:304.

25. Gaines, T. B. (1960). *Toxicol. Appl.* Pharmacol. 2:88.

26. Gannon, N., R. P. Link, and G. C. Decker (1959a). *J. Agr.* Food Chem. 7:829.

27. Gannon, N., R. P. Link, and G. C. Decker (1959b). *J. Agr.* Food Chem. 7:824.

28. Gellert, R. J., W. L. Heinrichs, and R. S. Swerdloff (1972). *Endocrinology.* 91:1095.

29. Hartwell, W. V., G. R. Hayes, Jr., and A. J. Fundses (1964). *Arch. Environ. Health* 8:820.

30. Hathway, D. E., J. A. Moss, J. A. Rose, and D. J. M. Williams (1967). *Eur. J. Pharmacol.* 1:167.

31. Hayes, W. J. Jr. (1965). *Annu.. Reu Pharmacol.* 5:27.

32. Heath, D. F. (1962). *In Radioisotopes and Radiation in Entomology. International* Atomic Energy Agency, Vienna.

33. Heath, D. F. and M. Vandekar (1964). *Br. J. Ind. Med.* 21:269.

34. Hoyle, G. (1953). *J. Exp. Biol.* 30:121.

35. Hubber, J. J. (1965). *Toxicol. Appl.* Pharmacol. 7:516

36. Hunter, C. G., A. Rosen, R. T. Williams, J. G. Reynolds, and A. N. Worden (1960). *Meded. Landbouwhogesch. Wageningen.* 25:1296.

37. Hunter, C. G., and J. Robinson (1967). *Arch. Environ. Health* 15:620.

38. Iones, H. B. (1950). *In Medical Physics. O. Glaser, ed Yearbook Publishers, Chicago, Vol. 2, p. 855.*

39. Kaul, R., W. Klein, and F. Korte (1970). *Tetrahedron.* 26:99.

40. Keanel, W. T., and M. R. Zavon (1969). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 4:1.

41. Kevay, L. (1971). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 136:878.

42. Korte, F. (1970). *Biochem. J.* 118:45p.

43. Eudwing, G.,. J. Weis, and F. Korte (1964). *Life Sci*. 3:123.

44. Mandzhgalodze, R. N.., and V. I. Vashakidze (1972). Soobshch. Akad. Nauk Gruz. SSR 65(2): 485. (Indirectly cited from *Health Aspects of Pesticides,* Abstract 73- 1196.)

45. Matsumura, F.., and M. Hayashi (1969). *Residue Reu.* 25:265.

46. Matsumura, F.., and C. M. Wang (1968). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 3:203.

47. Matthews, H. B.., and F. Matsumura (1969). *J. Agr.* Food Chem. 17:845.

48. Matthews, H. B.., J. D. McKinney, and G. W. Lucier (1971). *J. Agr.* Food Chem. 19:1244.

49. McCully, K. A., D. C. Villeneuve, W. P. McKinley, W. E. Phillips, and M. Hidiroglou (1966). *J. Assoc. Offic. Anal. Chem.* 49:966.

50. Millard, N. D., B. G. King, and M. J. Showers (1961). *Human Anatomy and Physiology,* 4th ed. W. B. Saunders, Philadelphia.

51. Morgan, D. P., C. C. Roan, and E. H. Paschal (1972). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 8:90.

52. Morsdorf, K. , G. Ludwig, J. Vogel, and F. Korte (1963). *Med. Exp.* 8:90.

53. Moss, J. A., , and D. E. Hathwayl (1964). *Biochem. J*. 91:384.

54. Negherbon, W. O. (1959). *Handbook of Toxicology, Vol. 3: Insecticides.* W. B. Saunders, Philadelphia.

55. Norback, D. H., J. H. Engblom, and J. R. Allen (1973). *Enuiron. Health Perspect.* 5:233.

56. Norris, W. P., S. A. Tyler, and A. M. Brues (1958). *Science.* 128:456.

57. O'Brien, R. D., and C. E. Dannelley (1965). *J. Agr.* Food Chem. 13:245.

58. O'Brien, R. D., and R. W. Fisher (1958). *J. Econ. Entomol.* 51:169.

59. Preising, R. (1972). *In Liver and Druges.* F. Orlandi and A. M. Jezequel, eds. Academic Press, New York, p. 107.

60. Quinby, G. E., J. F. Armstrong, and W. F. Durham (1965). ***Nature 207:726***.

61. Richardson, L. A., J. R. Lane, W. S. Gardner, J. T. Peeler, and J. E. Campbell7 (1969). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2:207.

62. Robbins, J. D., J. E. Bakke, and V. J. Feil (1970). *J. Agr.* Food Chem. 18:130.

63. Robinson, J. (1967). *Nature.* 215:33.

64. Robinson, J. (1969). *Can. Med. Assoc. J.* 100:180.

65. Robinson, J. (1970). *Annv. Rev.Pharmacol.* 10:353.

66. Robinson, J., M. Robert, M. Baldwin, and A. I. T. Walker (1969). *Food Cosmet. Toxicol.*7:317.

67. Rose, J. A. (1971).The effect of Fat Mobilization on the Release of Dieldrin from Adipose Tissue. M. S. thesis, University of Strathclyde, Glasgow.

68. Segre, G. (1972). *In Liver and Druges.* F. Orlandi and A. M. Jezequel, eds. Academic Press, New York, p. 85.

69. Shepherd, J. B., L. A. Moore, R. H. Carter, and F. W. Poos (1949). *J. Dairy Sci.* 32:549.

70. Smith, M. T., J. A. Thomas, C. G. Smith, M. G. Mawhinney, and J. J. McPhillips (1972a). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 22:327.

71. Smith, M. T., J. A. Thomas, C. G. Smith, M. G. Mawhinney, and J. W. Lloyd (1972b). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23:159.

72. Street, J. C. (1964). *Science* 146:1580.

73. Street, J. C. (1968). *In Enzymatic Oxidation* of Toxicants. E. Hodgson, ed. Proceedings of a conference held at North Carolina State University at Raleigh, N. C., p. 197.

74. Street, J. C.., and A. D. Blau (1966). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 8:497.

75. Street, J. C.., M. Wang, and A. D. Blau (1966a). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1:6.

76. Street, J. C.., R. W. Cahadwick, M. Wang, and R. L. Phillips (1966b). *J. Agr.* Food Chem. 14:545.

77. Tanabe, H. (1972). *In Environmental* Toxic*ology, of Pesticides.* F. Matsumura, G. M. Boush, and T. Misato, eds. Academic Press, New York, p. 239.

78. Telford, JN., and F. Matsumura (1971). *J. Econ. Entomol.* 64:230.

79. Villeneuve, D. C., R. F. Willes, J. B. Lacroix, and W. E. J. Phillips (1972). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21:542.

80. Wagstaff, D., J. and J.C. Street (1971). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 6:273.

81. Walker, A. J., D. E. Stevenson, J. Robinson, E. Thorpe, and M. Roberts (1969). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 15:97.

82. West, I. (1967). *Arch. Environ. Health.* 15:97.

83. Wilkinsou, C. F. (1976). *In Pesticide Biochemistry and Physiology. C. F. Wilkinson, ed. Plenum Press, New York, p. 605*.

84. Williams, R. T. (1967). *In Drug Responses in Man. G. Wolstennolme and R. Porter, eds*. Little, Brown, Boston, p. 71.

85. Wilison, K. A. and R. M. Cook (1972). *J. Agr.* Food Chem. 20:391.

86. Witt, J. M., W. H. Brown, G. I. Shaw, L. S. Maynard, L. M. Sullivan, F. M. Whiting, and J. W. Stull (1966a). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1:187.

87. Witt, J. M., F. M. Whiting, and W. H. Brown. (1966b). *In Organic Pesticides in the Environment.* American Chemical Society, Washington, D. C., p. 99.

88. Woolley, Y., A. Hara, H. Nawa, H. Yoshioka, and I. Iwassaki (1972). *Igaku No Ayumi, Progr. Med. Sci.* 80(13): 811.

89. Zatz, J. L. (1972). *J. Pharm. Sci.* 61:948.

90. Zavon, M. R., and E. A. Kindel, Jr. (1966). *In Organic Pesticides in the Environment.* American Chemical Society, Washington, D. C., p. 177.

91. Zweig, G., L. M. Smith, S. a. People, and R. Cox (1961). *J. Agr.* Food Chem. 9:481.

الفصل السابع
تأثيرات مبيدات الآفات على الحياة البرية
EFFECTS OF PESTICIDES ON WILDIFE

أولاً : الحصر العام لمستويات المتبقيات فى مختلف الأنظمة البيئية

ثانياً : الأضرار على الحياة البرية

١- السمية الحادة

٢- السمية المزمنة

٣- العوامل التى تؤثر على السمية

٤- التأثيرات المزمنة للمبيدات الحشرية

ثالثاً : قائمة المراجع

الفصل السابع
تأثيرات مبيدات الآفات على الحياة البرية
EFFECTS OF PESTICIDES ON WILDLIFE

هناك عاملان هامان يجب أخذهما في الإعتبار قبل مناقشة تأثيرات مبيدات الآفات على النظم البيئية المختلفة:-

١- المستويات الحادثة أو الجارية من التلوث فى النظم البيئية.

٢- حساسية المادة البيولوجية لهذه المبيدات.

يجب النظر إلى عامل التلوث من خلال إرتباطه بديناميكية حركة المبيد (التراكم خلال السلسلة الغذائية). يلزم أن تتضمن نتائج الحساسية التأثيرات البسيطة مثل التغيرات فى سمك قشرة البيضة وسلوك عمل الأعشاش وتأثيرات الحساسية على الجلد كما يجب إستكمال التأثيرات المزمنة. من أهم الدلائل لتقدير التأثيرات تحت المميتة لمبيدات الآفات هى التأثيرات على عمليات التكاثر.

أولاً: الحصر العام لمستويات المتبقيات فى مختلف الأنظمة البيئية

GENERAL SURVEY OF RESIDUE LEVELS IN VARIOUS ECOSYSTEMS

حيث أن مبيدات الآفات لا ترش بشكل متجانس في أي مكان ومع حدوث عملية التركيز الحيوي في الطبيعة فإنه لا يوجد أي قاعدة عامة للمستويات المتجانسة للتلوث بالمبيدات في أي دولة. وتبعاً للحصر الذي قامت به USDA عام (١٩٦٨) فإن حوالي ٧٥٪ من المبيدات الحشرية المستخدمة في أي دولة تستخدم بمعدل أقل من ٢٪ للتربة وعليه فإن ٧٥٪ من المساحة الكلية للتربة في الولايات المتحدة الأمريكية لا ترش بالمبيدات الحشرية.

ربما يكون أفضل دلالة أو معيار لقياس مستويات المبيدات المتاحة في المنطقة هي كميات مبيدات الآفات في الماء وإلى حد ما في الهواء (قد ترتبط مبيدات الآفات غير عكسياً في التربة– ولا تعتبر على سبيل المثال في حكم المتاحة) ويوضح جدول (٧-١) أن متوسط تركيزات مبيدات الآفات ثابتة نسبياً خلال معظم الأنهار ما عدا دلتا المسيسبي حيث تزداد تركيزات مشابهات DDT، endrin، Gamma- BHC إلى عشرة أضعاف. النتائج المتحصل عليها من الأنهار البريطانية توضح إرتفاع مستوى Gamma- BHC بالمقارنة بالمبيدات الحشرية الأخرى مما يعكس الإستخدام المكثف لهذا المبيد فى بريطانيا مقارنة بالولايات المتحدة الأمريكية. توضح مقارنة النتائج التي أشار إليها Metcalf عام (١٩٦٤) أن DDT يصل إلى حوالي من صفر-٨٧، DDE من صفر-١٨، Dieldrin من صفر- ١١٨، Endrin من صفر-٩٤جزء في البليون في الماء وذلك في حوالى ١٠٠ موقعاً بالولايات المتحدة الأمريكية.

أوضحت الدراسات التي أجريت على مستويات مبيدات الآفات في الهواء أنها أقل شيوعاً. قام West عام (١٩٦٤) بجمع ١٨ عينة من الهواء المحيط بمدن كاليفورنيا ووجد DDT في ١٦ عينة. احتوت عينات الهواء على ٠٠٠٢, -، ٣٤ ميكروجرام من DDT لكل ١٠٠٠ متر مكعب من الهواء. مما يوضح تراكم

مستويات عالية من المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية في جزيئات الغبار ثم تعود إلى التربة مرة ثانية بفعل سقوط الأمطار (جدول٧-٢). تبدو مستويات المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية في ماء المطر مرتفعةً عن عينات الماء الأخرى سواء في الولايات المتحدة الأمريكية أو بريطانيا. مستوى مبيد Gamma-BHC في ماء المطر أعلى فى بريطانيا وهذا يتفق مع النتائج المتحصل عليها فى عينات الماء من هذه الدولة.

جدول (٧-١) متوسط تركيزات (معبراً عنه بالجزء فى البليون) المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية فى نظم أنهار الولايات المتحدة الأمريكية.

Location	Reference	Number of sites	DDT analogues	γ-BHC	Dieldrin	Endrin
U.S. major river basins	Breidenbach et al. (1967)	99	8.2	trace	6.9	2.41
	Weaver et al. (1965)	97	9.3	—	7.5	5.5
	Green et al. (1966)	109	8.3	2.2	5.9	3.6
Mississippi delta	USDA (1968)	10	112	28.0	10.0	541
California rivers	Keith and Hunt (1966)	82	0.62	0.01	—	—
U.S. western streams	E.Brown and Nishioka (1967)	11	10.3	2.8	2.3	1.4
British rivers	Lowden et al. (1969)	7	1.6	18.7	3.3	—
Recommended Maxima for U.S. Drinking water	Nicholson (1969)	—	42	56	17	1

جدول (٧-٢) مستويات مبيدات الآفات فى الغبار ومياه المطر التى تم جمعها من ولاية أوهايو.

Pesticide	Dust[b] (ppm)	Rainwater[c] (ppt)
DDT	0.6	190
DDE	0.2	18
γ-BHC	—	25
Dieldrin	0.003	—
Chlordane	0.5	—
Heptachlor epoxide	0.04	—
Ronnel	0.2	—
2.4.5-T	0.04	—
Total organic chlorine	1.34	240

وحيث أن هذه الأوساط (الماء-الهواء-الغبار) تعتبر قوى متحركة في البيئة فإن مستويات مبيدات الآفات فيها ذات إعتبار كبير وهام. في الواقع أقترح Cohen، Pinkerton عام (١٩٦٦) أن معظم نظم النقل الجوى للمبيدات الحشرية الكلورونية العضوية تتم عبر جزيئات الغبار فى الولايات المتحدة الأمريكية.

ولو أن تقدير مستويات مبيدات الآفات في الماء هو أفضل وسيلة لتقدير مدى التلوث الحادث في أي منطقة إلا أن هناك العديد من المشاكل نتيجة إستخدام هذه النتائج كمقياس مباشر. المشكلة الأولى هي

قلة الذوبان فى الماء للعديد من مبيدات الآفات. قدرت ذوبانية DDT في الماء في حدود ١،٢ جزء فى البليون أو١٢٠٠ جزء في التريليون (جدولى٧-١،٧-٢) والتي توضح أن مستويات القيم في الماء تقترب من٢٠٠ جزء في التريليون). أيضاً فإن مبيدات الآفات ذات الذوبانية المنخفضة فى الماء تميل إلى الإلتصاق بالجزيئات وغيرها من المواد الصلبة فى الماء وعليه فإن قياس مستويات مبيدات الآفات فى الماء يتأثر كثيراً بإزالة هذه المواد. تميل الجزيئات الدقيقة إلى الإستقرار فى الماء بعد الترشيح وقد تعطى أرقام خاطئة لمستويات المبيدات. المشكلة الرئيسية هى كيفية إستخلاص كميات دقيقة من مبيدات الآفات من الكميات الضخمة فى الماء (Hylin عام١٩٧١). إستخدم Zabik وآخرون عام (١٩٧١) طريقة لقياس المواد المعلقة التى تبقى بواسطة ٥ ميكروميتر من الراشح وتبعاً لما أشار إليه فإن ذلك يمثل تلوث على المدى القصير بينما يعزى التلوث على المدى الطويل إلى رواسب القاع (بإستخدام مقطع عينة قطره ٦ سم وإرتفاعه١٢سم).

تأثيرات المكان لا يمكن تجاهلها حيث أشارت الدراسات التى قام بها Reinert عام (١٩٧٠) أن جميع أنواع الأسماك المختبرة من بحيرة ميتشجان تحتوى على مبيدات حشرية أكثر (مشتقات DBT، Dieldrin) من تلك الموجود في بحيرة Lake Superior (جدول٧-٣). بينما مستويات المبيدات الحشرية في جزيئات الماء والرواسب وحدها لا تعبر عن المستوى النهائي للتلوث في النظم الحيوية فإن الإختلافات المكانية للتلوث تدعم الرؤية الخاصة بإعتماد نظرية مستوى التراكم مع التركيز Concentration- dependent accumulation والتي تحدث في أي نظام بيئي.

هناك طريقة أخرى لتقدير التلوث وذلك بقياس مستويات مبيدات الآفات في بعض الكائنات الحية التي تستخدم كدلائل أو الحياة البرية والنباتات. الكائنات الحية التي تعمل كدلائل هي تلك التي تميل إلى تراكم المبيدات من الوسط المحيط. هناك عاملان يؤخذان فى الإعتبار عند إختيار الدلائل الحيوية وهما:١- ميل الكائن الحي إلى التركيز الحيوي بدرجة كبيرة ٢- إرتباط درجة تركيز المبيدات بمستوى المبيد في البيئة المحيطة.

جدول (٧-٣) متوسط تركيزات (بالجزء فى المليون من السمك الكلى) DDT خلال الفترة من ١٩٦٥- ١٩٦٨ والديلدرين (الفترة من ١٩٦٧- ١٩٦٨) فى نوعين من الأسماك فى البحيرات العظمى.

	DDT		Dieldrin	
	Alewife	American smelt	Alewife	American smelt
Lake Michigan	3.89	2.31	0.11	0.06
Lake Ontario	1.99	1.58	0.06	0.10
Lake Huron	2.44	0.75	0.05	0.04
Lake Erie	1.59	1.06	0.14	0.04
Lake Superior	0.72	0.32	0.05	0.02
		0.01	—	—
		2.8	2.3	1.4
		18.7	3.3	—
		56	17	1

From Reinert (1970).

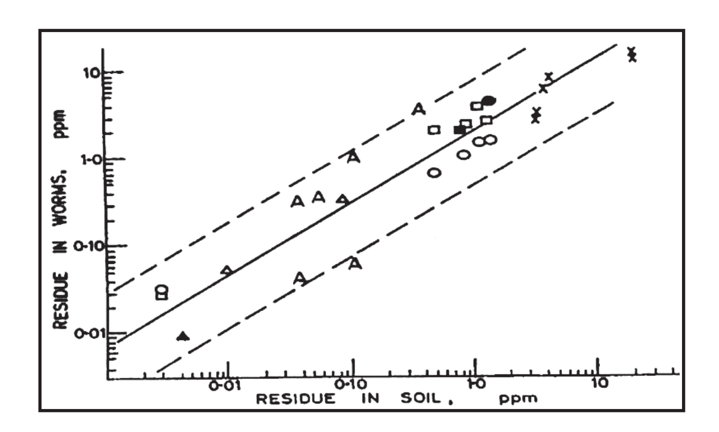
في حالة عينات الماء والمحاريات والأسماك ذات القشرة والتى تعمل على ترشيح الماء للحصول على الغذاء يشار إليها دائماً على أنها دلائل حيوية هامة. في مدى الأجزاء بالتريليون لا تظهر القشريات أى تأثيرات مرضية (ماعدا الجمبري والكبوريا). يتم تراكم متبقيات المبيدات في الأسماك تدريجياً كما تتغير مستويات المبيدات عندما توجد الدهون فى صورة حرة. المحاريات وغيرها من الأسماك ذات الصدفة لا تميل إلى تراكم المبيدات الكلورونية العضوية بسرعة فقط ولكنها تعمل على إخراجها (Butler عام١٩٧٠a، b). إستخدمت أكثر من١٥٠ محطة عند المصبات لرصد مستويات مبيدات الآفات على شواطىء الولايات المتحدة الأمريكية بإستخدام الدلائل الحيوية. وقد قام Hammerstrom وآخرون عام (١٩٦٧) على سبيل المثال بتحليل٢٧٠ عينة من المحاريات فى لويزيانا وألاباما مع عينات الماء والرواسب وإستنتج أن عدد عينات المحار التى تحتوى على المبيدات ترتبط عموماً مع عينات الماء والرواسب. ويمكن تلخيص النتائج في جدول (٧-٤) الذي يوضح بشكل عام العلاقة بين DDT فى البيئة والكمية المتراكمة فى المحار.

هناك أنواع أخرى هامة كدلالة حيوية يزداد تعدادها محلياً أو ذات أهمية في دوره الطاقة أو لها مدى واسع في التوزيع حيث إستخدم Burnett عام (١٩٧١) على سبيل المثال نوع من السرطان المائي الذي يعيش في الرمل عند دراسته لشواطئ كاليفورنيا.

جدول (٧-٤) مستويات مشابهات DDT فى محار الماء وعينات رواسب القاع.

Location	Oyster (ppm)	Water (ppb)	Sediment (ppm)
Alabama, Mobile Bay area[b]	0.68	1	0.012
	0.29	1	0.013
	0.51	1	0.010
	0.32	1	0.007
East coast[c]	151.0	10.0[d]	—
	30.0	1.0	—
	7.0	0.1	—
Pacific coast[c]	20.0	1.0	—

تعتبر ديدان الأرض دلالة حيوية هامة لتقدير متبقيات المبيدات فى التربة حيث تلتهم كميات كبيرة من التربة للحصول على الغذاء. كما درس Wheatley، Hardman عام (١٩٦٨) العلاقة بين كمية المبيدات التي يتم إلتقاطها بواسطة ديدان الأرض ومستوياتها فى التربة (شكل٧-١). ويتضح أن أنواع ديدان الأرض تختلف فى قدرتها على تراكم المبيدات حيث يتميز نوع ***Allolobophora chlorotica*** بقدرة أكبر على التراكم مقارنة بالأنواع الأخرى. وتوجد علاقة واضحة بين مستويات مبيدات الآفات في التربة وديدان الأرض. إختيار ديدان الأرض كدلائل يعتبر أمراً جيداً بالنظر إلى أهميتها في السلسلة الغذائية لمجاميع الطيور. ولو أن العلاقة بين كمية المبيدات التى يتم تناولها والكمية التي تظهر في بعض الأنسجة أو المنتجات يبدو أكثر وضوحاً فى الحيوانات المائية.



شكل (٧-١) العلاقة بين مستويات المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية فى التربة وديدان الأرض

يعتبر إستخدام نتائج المتبقيات في الحيوانات البرية والنباتات من أفضل الطرق المباشرة لتقدير التلوث بالمبيدات. على سبيل المثال إذا كانت الأسماك فى منطقة تحتوى على كميات أكبر من المبيدات عن تلك المبيدات من نفس النوع فى منطقة أخرى فإن ذلك يدل على المستويات العالية من المبيدات في المنطقة الأولى. مثل هذه النتائج تعطى صورة عامة عن التلوث والتى يمكن الاستفادة بها كوسائل تشخيصية.

من الواضح أن النتائج البسيطة عن المتبقيات فى التربة والماء والرواسب وحدها لا تعطى دلالات عن مستوى مبيدات الآفات في الحياة البرية. أظهرت الأسماك فى بحيرة Lake Erie مستوى منخفض من DDT عن بحيرة ميتشجان ولا يعنى هذا بالضرورة أن تركيز DDT فى بحيرة Erie أقل من ميتشجان. المياه التى تحتوى على جزيئات أعلى في المادة العضوية تميل إلى خفض إتاحة المبيدات المحبة للدهون للأسماك.

يعمل طين القاع الذي يتميز بالمحتوى العالي من المادة العضوية على الإرتباط بمبيدات الآفات على العكس من المواد الصخرية أو الرملية (Cope عام١٩٦٦). ليس من الشائع أن الأسماك الموجودة فى بحيرات نقية تحتوى على مستوى من DDT أعلى من البحيرات الغنية بالمواد العضوية.

هناك إعتبار آخر هام وهو الإختلافات بين الأنواع في قدرتها على إلتقاط المبيدات. تظهر ديدان الأرض إختلافاً بين الأنواع أكثر من الإختلاف بين المبيدات. على سبيل المثال دودة الأرض ***Lumbricus terrestris*** يتم فيها تراكم المبيدات بمستوى أعلى أو أقل قليلاً مما هو موجود فى التربة بينما دودة الأرض ***Allolobophora chlorotica*** تميل إلى التراكم الأعلى من المبيدات الحشرية.

النتائج المباشرة عن المتبقيات فى الحيوانات والنباتات يمكن إستخدامها لتقدير المستويات الحادثة للمبيدات الحقيقية المتاحة والتى دخلت فى النظام البيئي من البيئة المحيطة برصد وتقصى التغيرات المزمنة.يمكن إستخدام نتائج المتبقيات من التربة والماء لإيضاح السلوك التجزئى لأي مبيد مع الأخذ في الإعتبار البيئة المحيطة والنظم الحيوية. من الممكن أن تساعد كيناتيكية Kinetics مثل هذا التجزئ فى النظام البيئي على إستكمال المعلومات عن مستويات التلوث مع الأخذ فى الإعتبار التأثير على الحياة البرية.

ثانياً: الأضرار على الحياة البرية HAZARDS TO WILDLIFE

١- السمية الحادة Acute Toxicity

من أفضل وأدق المعايير المباشرة لقياس تأثيرات المبيدات على الحياة البرية هي تقدير قيمة الجرعة الحادة الكافية لقتل ٥٠٪ من التعداد LD_{50}. النتائج الأساسية الخاصة بالسمية الحادة يمكن أن تعطى دلالة على قوة سمية المبيدات ومدى الحساسية النسبية للحيوانات تجاه مبيدات الآفات.

ضمن المبيدات الفوسفورية العضوية يعتبر الباراثيون أكثر سمية من الدورسبان أو الأبات كما أن DDT أقل من المبيدات الحشرية الكلورونية وعموماً فإن سمية الضفدع الأمريكي الكبير Bullfrog أكثر مقاومة للمبيدات الحشرية. ضمن الطيور يعتبر طائر البط البرى Mallard أكثر مقاومة للمبيدات الحشرية من طائر الحجل Pheasant أو الأوز الكندي ماعدا في حالة الباراثيون الذى يظهر سمية عالية ضد هذه الطيور.

فى كثير من الحالات من الممكن تعميم السمية لبعض أنواع المبيدات الحشرية ضد مجموعة معينة من الكائنات الحية. على سبيل المثال فإن الأسماك تبدى حساسية عالية للبيروثريدات والمبيدات الكلورونية العضوية بينما الثدييات أكثر حساسية تجاه المبيدات الفوسفورية العضوية والكاربامات (Cope عام١٩٧١). الدايفلوبنزيرون بشكل خاص سام تجاه اللافقاريات المائية مثل مجدافيات الأرجل Copepods، ***Diaptomus*** spp.، Cladocerans، Amphipods (Ali، Mulla عام ١٩٧٨).

وجد كل من Macek، Msallister عام (١٩٧٠) أنه من خلال ١٢ نوع من الأسماك تمثل عائلات مختلفة فإن أسماك Salmondids تظل دائماً أكثر حساسية تجاه المبيدات الحشرية المختبرة (٩ مبيدات كلورونية- مبيدات فوسفورية عضوية وكارباماتية) بينما أسماك Ictalurids، Cyprinids هى الأقل حساسية. من المعروف أن الأسماك تحتوى على نظم إنزيمات MFO غير الفعالة فى هدم هذه المبيدات الحشرية والتى تعمل على إضعافها كملوثات للبيئة.

٢- السمية المزمنة Chronic Toxicity

من الواضح أن السمية الحادة وحدها لا تمثل الأضرار البيئية الكلية لأى مبيد من الخطأ استنتاج أن DDT هو أكثر المبيدات الحشرية أمانا على الحياة البرية أو أن مبيد الزكتران هو أكثر المبيدات ضرراً. تختلف السمية على المدى الطويل (المزمنة Chronic) لأى مبيد حشري عن السمية على المدى القصير كما فى حالة مبيد DDT والزكتران (هناك أسباب عديدة لهذا الجدل بين السمية الحادة ونقط الضعف البيئية).

في الطبيعة فإن التسمم المفاجئ (دائماً عن طريق الحوادث) للحياة البرية نتيجة التعرض المنفرد لأي مبيد حشري لا يؤدى إلى تأثيرات على المدى الطويل أو مشاكل بيئية واسعة طالما أن مثل هذا التعرض محدود فى منطقة جغرافية واحدة وله فترة محدودة. ما هي الأسباب العامة التى تهدد البيئة؟ من الواضح أن تصاعد التركيزات البيئية لمبيدات الآفات على المدى الطويل هو أحد الأسباب الرئيسية التى تهدد البيئة. النتائج الموضحة فى جدول (٧-٥) تظهر النسبة بين السمية النصفية الحادة وأقل جرعة مميتة مزمنة. يمكن

الإشارة إلى النسبة المنخفضة كعلامة لعدم تراكم السم Non- cumulative (على سبيل المثال تصل نسبة التراكم٢،٤ في حالة الزكتران) وهى تعنى أن الجرعة اليومية (حوالى١/٣ الجرعة الكلية)لا تقل كثيراً عن الكمية من المبيد التى تؤدى إلى قتل الحيوان عند التعرض لمرة واحدة. فى مثل هذه الحالة فإن الحيوان يمكنه وبكفاءة التخلص من السم خلال عمليات الهدم أو الإخراج فى نهاية كل يوم. وعلى الجانب الأخر فإن النسب العالية مثل DDT، dieldrin، endrin توضح تراكم المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية.

جدول (٧-٥) النسبة بين التسمم الحاد الفمى (LD_{50}) وأقل جرعة مميتة مزمنة لبعض المبيدات الحشرية فى طائر البط البرى.

	Chronic minimum lethal dosage (EMLD) [a](mg/kg/day)	Ratio of cumulativeness (acute LD_{50}/EMLD)
DDT	50	44.8
Dieldrin	1.25	76[b]
Endrin	0.125	45
Abate ®	2.5	32-40
Dursban ®	2.5	30
Parathion	3-6c	27-5.3[c]
Sevin ® (carbaryl)	125	17.4
Baygon ® (arprocarb)	2.0	2.0
Zectran ®	1.25	2.4

٣-العوامل التى تؤثر على السمية Factors Influencing Toxicity

١.٣ العمر والحجم Age and Size

يعتبر العمر والحجم من أهم العوامل المؤثرة على الحساسية. ويتضح ذلك بشكل خاص فى الأسماك حيث يتم تقدير سمية المبيد الحشري بواسطة التغيرات فى التركيز فى البيئة المائية المحيطة (لا يتم التقدير من خلال الكمية المحسوبة لكل وحدة من وزن الجسم كغيرها من الحيوانات الأخرى). على سبيل المثال يحتوى الماء فى بحيرة ميتشجان على حوالي١ جزء من التريليون من مبيد DDT ولكن حتى مع هذه التركيزات المنخفضة يتضح كفاية السمية للتأثير على عمليات الفقسHatchery operation لأسماك السلمون Coho salmon. لا تتأثر الأسماك الأكبر بمبيد DDT وبالتالي يتم إستيرادها من بحيرة ميتشجان لإكثار مزارع السلمون. الإختبارات المعملية لسمية DDT على الأطوار والأحجام المختلفة منأسماك السلمون Coho salmon تؤكدأن الأسماك المتقدمة فيالعمر أوالمجموعة ذات نفس العمر ولكنه، أكبر فى الحجم أكثر مقاومة لمبيد DDT (يرتبط زمن الحياة المتوسط مباشرة بوزن الجسم).

هناك نتائج تجريبية أخرى توضح حساسية الأسماك الصغيرة (نتائج رش DDT فى أراضى الغابات بكندا). على الجانب الآخر الأسماك الكبيرة تميل إلى تراكم مبيدات الآفات أكثر من الأسماك الصغيرة.

أفترض Reinert عام (١٩٧٠) نظرية ملفته للإنتباه عن تأثير العمر والحجم يمكن ربطها بزيادة المحتوى الدهنى. ويدعم هذا الفكر النتائج التى تم الحصول عليها من بحيرة ميتشجان وبحيرة الأسماك العظمى. توضح المقارنة بين اسماك الرنجة Bloaters، سلمون البحيرات Lake trout أن النسبة بين تركيز الددت ونسبة الدهون تعتبر ثابتة إلى حد كبير على الرغم من الإختلافات فى النوع والحجم (على سبيل المثال فإن أسماك Bloaters تحتوى ثلاثة أضعاف من DDT مقارنة بالأسماك النهرية Yellow perch). ليس من السهل إيجاد إرتباط داخل النوع بين الإختلافات فى تراكم مبيدات الآفات مع إختلافات الحساسية. حيث تتمكن بعض الأنواع من تراكم المبيد أكثر من الأنواع الأخرى دون ظهور أى تأثيرات للتسمم.

أكثر من هذا فإن دور تحول الدهن فى الأسماك مع تخزين مبيدات الآفات يبدو غير مفهوما بدرجة كافية. لاحظ Bridges وآخرون عام (١٩٦٣) أن متبقياتDDT فى أسماك Trout تبقى كما هي لمدة ١٥شهر بعد معاملة البحيرة بتركيز٢٢ جزء فى المليون مما يوضح إنخفاض أو عدم تحول DDT . وقد تأكد ذلك مع النتائج التى حصل عليها Eberhardt وآخرون عام (١٩٧١) حيث تنخفض مستويات DDT ببطء شديد فى كل من Small green Sun Fish، سمك الشبوط Small carp. الإستخلاص الواضح هو إرتباط الحساسية تجاه المبيد بتخصص النوع بينما ترتبط داخل النوع بالحجم والعمر وكمية المبيد التي تصل إليها.

٢.٣ العوامل البيئية Environmental Factors

من المعروف أن هناك العديد من العوامل البيئية المؤثرة على سمية المبيدات. وتتضمن هذه العوامل درجة الحرارة، تركيز أيون الأيدروچين pH في الماء والتربة، وجود الكائنات الحية الأخرى خصائص أو سمات القاع في البيئة المائية. تؤثر الحالة الفسيولوچية للحيوان نفسه أيضاً على سمية المبيدات. هناك نوعين مختلفين من العوامل البيئية يلزم أن تؤخذ في الإعتبار: (١) العوامل المؤثرة على إتاحة المبيد خلال منافسه الإمتصاص والتحلل (٢)العوامل المرتبطة بالحالة الفسيولوچية (أو الحيوية) والكيميائية للحيوان والطبيعة الكيميائية للمبيد نفسه.

لوحظ العامل الأول غالباً فى الحيوانات والنباتات فى التربة أو الماء حيث أن هذه الأوساط يمكن أن تحوى مستويات عالية من مبيدات الآفات التى يمكن أن تتنافس من حيث الامتصاص مع مختلف الأنظمة. على سبيل المثال فإن مبيدات الآفات تكون أقل إتاحة فى التربة العضوية عن التربة الرملية (غير العضوية). وعليه فإن النباتات التى تنمو فى التربة الرملية تمتص كميات أكبر من مبيدات الآفات عن التربة الغنية بالمادة العضوية (Schulz ،Lichtenstein عام١٩٦٠). فى الفونا (مجموع الكائنات الحيوانية) المائية يبدو أن خصائص القاع تؤثر كثيراً على المبيدات المتاحة (Rudd عام ١٩٦٥) حيث ترتبط الرواسب الطينية بمبيدات الآفات بالتالي تؤدى إلى نقص المتاح للكائنات الحية المائية.

تأثيرات الحرارة ما زالت غير واضحة. على سبيل المثال من المعروف أن DDT أكثر سمية للعديد من الأنظمة الحيوية على درجات الحرارة المنخفضة. هل يعنى هذا أن الأسماك التى تعيش فى

الحرارة الباردة تتأثر بشكل أكثر ؟ أو فى الظروف المناخية الباردة هل الحيوانات ذات الدم البارد بشكل عام أكثر تأثراً من الحيوانات ذات الدم الحار؟

هناك إيضاح فى أن عدد من العوامل الفسيولوچية تؤثر على تجارب السمية المزمنة. درس كل من Gish، Chura عام (١٩٧٠) تأثيرات وزن الجسم- ظروف التربية- الجنس على حساسية السمان اليابانى تجاه DDT فى تجربتين لمدة ٢١ يوم من التغذية بمبيد DDT. وجد أن الطيور الأثقل تعيش فترة أطول ولكن لوحظ أن الفقد فى الوزن كان أكثر وضوحاً فى هذه الطيور. بالإضافة إلى الإختلافات الجنسية (الذكور أكثر حساسية من الإناث) فإن الإناث فى ظروف التربة تظهر بعض درجات المقاومة خاصة فى المراحل الأولى من التسمم بالددت.

٤- التأثيرات المزمنة للمبيدات الحشرية Subtle Effects of Insecticides

١.٤ الطيور Birds

من أهم التأثيرات التى أثارت الكثير من الجدل هى تأثير الجرعات تحت المميتة للمبيدات الحشرية على سمك قشرة البيض. تم الإشارة إلى هذه الفرضية من خلال الدراسات التى أشار إليها Ratcliffe عام(١٩٦٧)، Hickey، Anderrson عام (١٩٦٨) حيث لاحظوا إنخفاض سمك قشرة البيض فى الطيور البرية مع زيادة مستويات التلوث فى البيئة. قشرة البيضة الأقل في السمك والتي تؤدى إلى كسر البيضة أقترح أنها السبب فى إنخفاض معدل التكاثر في العديد من أنواع الطيور. كما أشار بعد ذلك (Andderson وآخرون عام ١٩٦٩) أنه إذا كان النقص أعلى من ١٠٪ فى قشرة بيض الطيور الجارحة يؤدى ذلك إلى إنخفاض تعداد المجموع العام.

بالنسبة لميكانيكية رقة قشرة البيضة. لا توجد معلومات كافية يمكن قبولها لتفسير ذلك. هناك العديد من التقارير التى توضح أن تثبيط إنزيم Carbonic anhydrase يلعب دوراً هاماً فى تكوين قشرة البيضة من خلال إستخدام DDT وبعض مشتقاته (Bitman وآخرون عام ١٩٧٠). يمكن أن يتأثر نشاط هذا الإنزيم فى غدة القشرة Shell gland بواسطة كل من DDT، DDE. لوحظ أن درجات التثبيط تراوحت ما بين ٦٠٪ إلى ١٨٪.

هناك عدد من التقارير التى تؤكد ظهور تأثيرات واضحة فسيولوچية وبيوكيميائية عند الجرعات المنخفضة للمبيدات الحشرية الكلورونية العضوية أكثر من التأثيرات على إنزيمات Carbonic anhydrase. من المعروف أن الإنزيمات الكبدية Hepatic enzymes لأنواع الطيور يتم حثها مع المستويات المنخفضة نسبياً من DDT (١٠ جزء فى المليون) والديلدرين (٢ جزء فى المليون) ويبدو أن هذه التأثيرات إضافية (Peakall عامي ١٩٦٩، ١٩٦٧). يمكن أن تستخدم أنظمة الطيور (مثل جنين الدجاج) في التقييم الحيوي الحساس لدراسة ظاهرة الحث مع العلم أن إنزيم الكبد Hepatic Δaminolevulenic acid synthetase (ALA Synthetase) أكثر قدرة على الحث مقارنة بنظم الكبد فى الثدييات.

هناك العديد من العوامل البيئية والكيميائية غير المبيدات الكلورونية العضوية تعرف بقدرتها على حث التغيرات الكبدية والهرمونية فى أنواع الطيور. وفى الواقع هناك أنواع أخرى من مبيدات الآفات بالإضافة إلى PCBs تظهر تأثيرات على رقة قشرة البيضة (Tucker عام ١٩٧٣). الأمر يحتاج إلى دراسات أكثر لإيضاح العلاقات السببية فى مستويات النظم البيئية. من المهم أيضاً التركيز على أن انخفاض سمك قشرة البيضة ليس هو الوحيد أو أنه السبب الغالب فى فشل التكاثر. هناك علامات أو دلائل أخرى مثل إنكسار البيضة – وعدد البيض الموضوع – وعدد البيض الفاقس والتى تمثل أهمية كبرى فى هذا الصدد. وقد أشار Whitehead وآخرون عام (١٩٧٢) أن BHC لا يؤثر على سمك القشرة فى الدجاج عند جرعات٢٠٠،١٠٠،١٠ مللجم/كجم (التعريض يومياً). وعموماً يمكن القول أن إنتاج البيض ينخفض بدرجة معنوية .

٢.٤ الأسماك وغيرها من الكائنات المائية Fish and Other Aquatic Organisms

هناك عدد من التقارير يوضح العلاقة بين المعاملة بالجرعات تحت المميتة بالمبيدات الكلورونية العضوية والتغيرات السلوكية في الأسماك. على سبيل المثال درس Warner وآخرون عام (١٩٦٦) تأثيرات التوكسافين (٤٤,-١،٨جزء فى المليون لمدة٩٦-٢٦٤ ساعة على درجة ٢٥ °م) على السمك الفضي ولوحظ وجود علاقة بين الجرعة والتغيرات السلوكية.

قام كل من Anderson، Peterson عام (١٩٦٩) بدراسة كيفية تأثير المعاملة بتركيزات منخفضة من DDT (٢٠-٦٠جزء فى البليون لمدة٢٤ساعة) على السلوك الذي يحكمه الجهاز العصبي المركزى. ووجد أن درجة الحرارة التى عندها يتم إيقاف القوس الإنعكاسى البسيط هى عند درجة الحرارة العالية لأسماك السلمون brook Trout أى أن الأسماك المعاملة لها قدرة منخفضة على الأقلمة الحرارية. فى أسماك السلمون Trout المعاملة بجرعة٦٠جزء فى البليون من DDT يبدو أن تحملها أعلى (عند درجة ٢،٥ °م) (الأقلمة الحرارية كانت عند درجة١٨ °م). بالإضافة إلى ذلك وخلال التكيف لإستجابة التجنب وجد أن أسماك السلمون Trout المعاملة بمبيد ما غير قادرة على التعلم. فى هذه التجربة فإن الأسماك المحلية Native Brook Tout تتكيف وتتأقلم عند درجة٩ °م مع DDT تركيز٢٠جزء فى البليون ويمكن تدريبها مع المعاملة بالصدمة الكهربائية للتميز بين الضوء والظلام فى حوض Aquarium مقسم إلى غرفتين وتفضل الضوء أو الظلام لأى حوض. ولو أن الأسماك غير المعاملة إحتاجت لحوالي٣٠ محاولة حتى تتكيف إلا أن المعاملة بالددت فشلت جميعها فى التكيف (جدول٧-٨). ولو أن Jackson وآخرون عام (١٩٧٠) إستطاع تحوير ظروف الغرفة لتسهيل عملية التعلم وعليه فإن أسماك سلمون الأطنطلى المعاملة بالددت كانت قادرة على التعلم بنفس مستوى الأسماك غير المعاملة وإستنتج أن الجرعات تحت المميتة من DDT لا تظهر أى تأثير على مستوى التعلم ولكنها قد تحور أو تغير من قدرة الأسماك على بلوغ الأهداف.

بينما كان هذا التأثير لمركب الددت (جدول٧-٦) عكسياً إلى حد ما إلا أنه قد ظهرت بعض التأثيرات غير العكسية. وقد درس Davy وآخرون عان(١٩٧٢) على سبيل المثال تأثيرات الددت

بتركيز١٠ جزء فى البليون على السلوك الحركى للأسماك الذهبية وأتضح وجود تأثيرات معنوية على النمط الحركي الذى يرتبط بعملية الذاكرة خلال أربعة أيام. بنقل الأسماك إلى مياه نقية والحفاظ عليها لمدة ١٣٠– ١٣٩ يوم لم يظهر أى تأثير من حيث الشفاء إلى الحالة العادية (إرتباط إيجابي).

جدول (٧-٦) تأثير تركيز ٢٠ جزء فى البليون من DDT لإستجابات التجنب في أسماك السلمون Brook Trout.

Days after tratment	Average trials (No.)	Failure (misses) (%)	Success	
			After shock escape (%)	Before shock avoidance (%)
		Control		
	30.3	13.0	52.0	35.0
		Treated		
1	25	94.0	6	0
4	28.3	52	45.1	2.9
7	29.5	43.0	49.2	7.8

وبالتوازي إلى حد ما مع ما سبق أشار Matsumura عام (١٩٧٢) إلى إختلاف السمية لكل من DDT، BHC فى جمبري *Artemia salina* مع تغير تركيز كلوريد الصوديوم مما يوضح أن المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية تؤثر على ميكانيكية التحمل لكلوريد الصوديوم فى هذا النوع الفقاري. يمتد هذا النوع من التأثير خلال الكائنات الحية المائية. تمكن Batterton وآخرون عام(١٩٧٢) من إيضاح حدوث خلل فى ميكانيكية تحمل كلوريد الصوديوم فى أنواع الطحالب الخضراء المزرقة للمياه العذبة *Anacystis nidulans* نتيجة استخدام DDT. قد يكون إنخفاض التحمل عكسي جزئياً مع زيادة أيون الكالسيوم Ca^{2+} وهذا يتفق مع نظرية آلية نقل الصوديوم (جدول٧–٧). بالإضافة إلى ذلك فإن الجزء الحساس من إنزيم ($Na^+ + k^+$)ATP ase لهذا النوع يظهر حساسية تجاه DDT.

جدول (٧-٧) تثبيط DDT لتحمل كلوريد الصوديوم فى الطحالب الخضراء المزرقة .

	Normal medium		Normal + 125 mg Ca $(NO_2)_2$/liter	
Culture	No NaCI	+1%NaCI	No NaCI	+1% NaCI
Control	2.01	1.41	1.89	1.84
Plus ethanol	2.13	1.40	2.14	1.76
Plus DDT in ethanol	1.95	0	1.80	1.53

من المعروف أن الفيتوبلانكتون (الهائمات النباتية Phytoplankton) تختلف فى إستجابتها للمبيدات الكلورونية العضوية. تمكن Menzel من إيضاح أن الفيتوبلانكتون *Dunatiella tertiolecta* وهى من الأنواع المقاومة للأملاح أظهرت مقاومة للددت عن الأنواع الساحلية والأنواع الموجودة فى البحار المفتوحة وقد تأكد ذلك من استجابتها للددت على هيئة نقص في النشاط التخليقى الضوئي.

كما أوضح Batterton **وآخرون عام (١٩٧١) أن فيتوبلانكتون المياه العذبة** ***A.nidulans*** **كان دائماً أكثر حساسية لثمانية مشابهات من السيكلودايين مقارنة بالطحالب الخضراء المزرقة** ***Agmenellum quadruplicatum***. **والسؤال المطروح هل الإختلافات فى حساسية الأنواع للمبيدات الكلورونية العضوية خلال الفيتوبلانكتون المائية ترتبط بآلية تنظيم** ATP-ase.

بالنسبة للأنشطة التمثيلية تتميز الأسماك بقدرة تمثيلية معنوية خاصة مع أنشطة MFO **بالرغم من الآراء القديمة التى أشارت إلى عكس ذلك. الأنشطة العامة لإنزيمات** MFO **يبدو أنها أقل من التى وجدت فى الأنواع الثديية خاصة فى أنواع** Salmonid **(**Lech **عام ١٩٧٣). فى بعض الحالات تم مقارنة الأنشطة فى الثدييات (**Chin **وآخرون عام١٩٧٩). فى حالة المواد شديدة السمية للأسماك مثل البيروثريدات أظهرت الأسماك قدرة على تمثيلها (**Clickman **وآخرون عام ١٩٧٩).**

الأمر المثير للإهتمام فى نظم فقد السمية للأسماك هو عدم إستجابتها لمختلف المواد المحثة Inducers **بنفس الكيفية التى تم دراستها فى أنظمة الثدييات. توضح التقارير المبدئية أن الأسماك لا تستجيب لمحثات** Phenobarbital-type inducers **بينما يتم حثها بفعل** (٣-Mc) ٣-methylcholanthrene (Bend **وآخرون عام١٩٧٣).**

ثالثاً: قائمة المراجع

1. Adamson, R., H. (1967). *Fed. Proc.* 26:1047.

2. Ali, A., and M. S. Mulla (1978). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 7:483.

3. Anderson, A. D., and R. B. March (1956). *Can. J. Zool.* 34:68.

4. Anderson, D. W., J.J. Hickey, R. W. Risebrough, D. R. Highes, and R. E. Christensen (1969). *Can Field. Nat.* 83:91.

5. Anderson, J. m., and M. R. Peterson (1969). *Science* 164:440.

6. Barker, R. J. (1958). *J. Wildl. Manage*. 22:269.

7. Batterton, J. C., G. M. Boush, and F. Matsumura (1971). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 6:589.

8. Batterton, J. C., G. M. Boush, and F. Matsumura (1972). *Science* 176:1141.

9. Belisle, A. A., W. L. Reichel, L. N. Locke, T. G. Lamont, B. M. Mulhern, R. M. Prouty, R. B. DeWolf, and E. Cromartie (1972). *Pestic. Monit.* J. 6:133.

10. Bend, J. R., R. J. Dohl, and J. R. Fouts (1973). *Bull. Mt. Desert Island Biol. Lab.* 13:9.

11. Bitman, J., H. C. Cecil, S. J. Harris, and g. f. Fries (1969). *Nature* 224:44.

12. Bitman, J., H. C. Cecil, and G. F. Fries (1970). *Science* 168: 594.

13. Breidenbach, W. W., C. G. Gunnerson, F. K. Kawahara, J. J. Lichtenberg, and R. S. Green (1967). *Publ. Health Rep.* 82:139.

14. Bridges, W. R., D. J. Kullman, and A. K. Andrews (1963). *Trans. Am. Fish. Soc.* 92:421.

15. Brown, E., and Y. A. Nishioka (1967). *Pestic. Monit. J.* 1:38.

16. Brown, N. J., and A. W. A. Brown (1970). *J. Wildl. Manage.* 34:929.

17. Brown, V. K., A. Richardson, J. Robinson, and D. E. Stevenson (1965). *Food Cosmet. Toxicol.* 3:675.

18. Buchler, D. R., and M. E. Rasmusson (1968). *Comp. Biochem. Physiol.* 25:223.

19. Buchler, D. R., and W. E. Shanks (1970). *J. Fish. Board Can.* 27:347.

20. Burnett, T. (1971). *Science* 174:608.

21. Butler, P. A. (1967a). Bureau of Commercial Fisheries pesticide monitoring program . In *Proceedings of the Gulf and South Atlantic Shellfish Sanitation Research Conference.* U. S. Public Health Service, Bureau of Water Hygiene, Cincinnati, Ohio, Publication No. 999-UIH-A.

22. Butler, P. A. (1967b). In *National Symposium on Estuarine Pollution, Stanford University, Stanford* University Press, Palo Alto, California, p. 107.

23. Chadwick, G. G., and R. W. Brocksen (1969). *J. Wildl. Manage.* 33:693.

24. Chin, B. H., L. J. Sulivan, and J. E. Eldridge (1979)**.** *J. Agric. Food Chem.* 27:1395.

25. Clement, j. g., AND a. b. Okey (1972). *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 50:971.

26. Coben, J. M., and C. Pinkerton (1966). In *Organic Pesticides in the Environment.* American Chemical Society, Washington, D. C., p. 163.

27. Cape, O. B. (1966). *J. Appl. Ecol.* 3:33 (Suppl.).

28. Cape, O. B. (1971). *Annu. Rev. Entomol.* 16:325.

29. Green, R. S., G. C. Gunnerson, and J. J. Lichtenberg (1966). In *Agriculture and the Quality of our Environment,* American Association for the Advancement of Science, Washington, D.C., p. 137.

30. Hammerstrom, R. J., V. L.Casper, E. A. Robertson, Jr., J. C. Buggs, Jr., and J. L. Gaines (1967). In *Proceedings of the Gulf and South Atlantic Shellfish Sanitation Research Conference.* U. S. Public Health Service, Bureau of Water Hygiene, Cincinnati, Ohio, Publication No. 999-UIH-9.

31. Hartung, R., and G. W. Kilinger (1970). *Environ. Sci. Technol.* 4:407.

32. Heath, R. G., W. Spann, and J. F. Krietzer (1969). *Nature* 224:47.

33. Heath, R. G., W. Spann, J. F. Krietzer, and C. Vance (1971). In *Proceedings of the XVth International Ornithological Congress.* K. H. Voous, ed. E. J. Brill, Leiden, The Netherlands, p.20.

34. Hickey, J., and D. W. Anderson (1968). *Science* 162:271.

35. Hinz, R., and F. Matsumura (1977). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 18:631.

36. Hylin, J. W. (1971). Personal communication.

37. Jackson, D. A., J. M. Anderson, and D. R. Gardner (1970). *Can. J. Zool.* 48:577.

38. Janicki, R. H., and W. B. Kinter (1970). *Am. Zool.* 10:540.

39. Janicki, R. H., and W. B. Kinter (1971). *Science* 173:1146.

40. Jefferies, D. J. (1969). *Nature* 222:578.

41. Jefferies, D. J. and N. K. Davis (1968). *J. Wildl. Manage.* 32: 441.

42. Jefferies, D. J. and M. C. French (1969). *Science* 166:1278.

43. Jehl, J. R., Jr. (1969). *Environ. Soutwest* 418 (June):4.

44. Kapoor, I. P., R. L. Metcalf, R. F. Nystrom, and G. K. Sangha (1970). *J. Agric. Food. Chem.* 18:1145.

45. Keith, J. O. (1966). *J. Appl. Ecol.* 3:71 (Suppl.).

46. Keith, J. O. and E. g. Hunt (1966). In *Transactions of the 31st North American Wildlife Natural Resources Conference.* Wildlife Management Institute, Washington, D.C., p. 150.

47. Kenaga, E. E. (1972). In *Environmental Toxicology of Pesticides.* F. Matsumura, G. M. Boush, and T. Misato, eds. Academic Press, New York, p. 193.

48. Koch, R. B. (1969). *Chem. Biol. Interact.* 1:199.

49. Korschgen, L. J. (1970). *J. Wildl. Manage.* 34:1.

50. Lamar, W. L., D. F. Goerlitz, and L. M. Law (1966). In *Organic Pesticides in the Environment.* American Chemical Society, Washington, D. C., p. 187.

51. Lech, J. J. (1973). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 24:114.

52. Lech, J. J. and J. R. Bend (1980). *Environ. Health Perspect.* 34:115.

53. Lee, G. F. (1970). In *Eutrophication Information Program*, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin.

54. Lichtenstein, E. P., and K. R. Schulz (1960). *J. Agric. Food Chem*. 8:452.

55. Lincer, J. L., T. J. Cade, and J. M. Devine (1970). *Can. Field Nat.* 84:255.

56. Lowden, G. F., C. L. Saunders, and R. W. Edwards (1969). In *Proceedings of the Society for Water Treatment and Examination.* The Water Research Association, Bucks., England.

57. Macek, K. J., and W. A. McAllister (1970). *Trans. Am. Fish. Soc.* 99:20.

58. Mackay, D. (1982). *Environ. Sci. Technol.* 16:274.

59. Matsumura, F. (1972). In *Environmental Toxicology of Pesticides*. F. Matsumura, G. M. Boush, and T. Misato, eds. Academic Press, New York, p.525.

60. Matsumura, F., and H. Benezet (1973). *Environ. Health Perspect.* 5:523.

61. Menzel, D. W., J. Anderson, and A. Randtke (1970). *Science* 167:1724.

62. Metcalf, R. L. (1964). *Report on National Academy of Science Traveling Symposium on Pesticides.* Washington, D. C.

63. Moore, G. L., Y. A. Greichus, and E. J. Hugghins (1968). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2:269.

64. Moore, N. W., and C. H. Walker (1964). *Nature* 201:1072.

65. Mulhern, B. M., L. Reichel, L. N. Locke, T. G. Lamont, A. A. Belisle, E. Cromartie, G. E. Bagley, and R. M. Prouty (1970). *Pestic. Monit. J.* 4:141.

66. Neely, W. B. (1979). *Environ. Sci. Technol.* 13:1506.

67. Neely, W. B., D. R. Branson, and G. E. Blair (1974). *Environ. Sci. Technol.* 8:1113.

68. Nicolson, H. P. (1969). Occurrence and significance of pesticide residues in water, *Proc. Wash. Acad. Sci.* 59:77.

69. odum, W. E., G. M. Woodwell, and C. F. Wurster (1969). *Science* 164:576.

70. Oloufa, M. M. (1953). *Poultry Sci.* 32:391.

71. Peakall, D. B. (1967). *Nature* 216:505.

72. Peakall, D. B. (1969). *Nature* 224:1219.

73. Peakall, D. B. (1970). *Science* 168:592.

74. Pillmore, R., and R. B. Finley, Jr. (1963). In *Transactions of the 28th North American Wildlife Natural Resources Conference.* Wildlife Management Institute, Washington, D.C., p. 409.

75. Pimentel, D. (1971). *Ecological Effects of Pesticides on Non-target Speciues.* Executive office of the Presidency, Office of Science and Technology, Government Printing office, Washington, D.C., No. 4106-0029.

76. Porter, R. D., and S. N. Wiemeyer (1969). *Science* 165:199.

77. Ratcliffe, D. A. (1967). *Nature* 215:208.

78. Reinert, R. E. (1970). *Pestic. Monit.* J. 3:233.

79. Robinson, J. (1967). *Nature* 215:33.

80. Robinson, J., A. Richardson, A. N. Crabtree, J. C. Coulson, and G. R. Potts, (1967). *Nature* 214:1307.

81. Rudd, R. L. (1965). *Pesticides and Landscape.* University of Wisconsin Press, Madison, Wisconsin.

82. Rudd, R. L., and S. G. Herman (1972). In *Environmental Toxicology of Pesticides.* F. Matsumura, G. M. Boush, and T. Misato, eds. Academic Press, New York, p. 471.

83. Schoettger, R. A. (1970). *Toxicology of Thiodan in Several Fish and Aquatic Invertebrates.* U. S. Department of the Interior, Washington, D. C. p. 35.

84. Spacie, A., and J. Hamelink (1982). *Environ. Toxicol. Chem.* 1:309.

85. Statham, C. N., C. R. Elcombe, S. P. Szyjka, and J. J. Lech (1978). *Xenobiotica* 8:65.

86. Stickel, W. H., D. W. Hayne, and L. F. Stickel (1965). *J. Wildl. Manage.* 29:132.

87. Tarrant, K. R., and J. O' G. Tatton (1968). *Nature* 219:752.

88. Taylo, L. W., and B. R. Burmeister (1940). *Poultry* Sci. 19:326.

89. Tucker, R. K. (1973). Personal communication.

90. Tucker, R. K., and D. G. Carbtree (1970). *Handbook of Toxicity of Pesticides to Wildlife* Bureau of sports Fisheries and Wildlife, Denver, Colorado, Resource Publication No. 84.

91. Tucker, R. K., and H. A. Haegele (1970). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 5:191.

92. USD (1968). *The Pesticide Review.* Agricultural Stabilization and Conservation Service Washington, D. C.

93. USDI (1964). *Pesticide Wildlife Studies* – 1963. Fish and Wildlife Service Circular, Washington, D. C. No. 199, p. 129.

94. Veith, G. D., K. J. Macek, S. R. Petrocelli, J. Carroll (1979). *Fed. Reg.* 15926 (March 15).

95. Walker, K. C., D. A. George, and J. C. Maitlen (1965). *Residues of DDT in Fatty Tissues of Big Game Animals in the States of Idaho and Washington in 1962.* U. S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Washington, D. C., ARS 33-105, 21 pp.

96. Warner, R. E., K. K. Peterson, and L. Borgman (1966). *J. Appl. Ecol.* 3:223 (Suppl.).

97. Weaver, L., C. G. Gunnerson, A. W. Breidenbach, and J. Lichtenberg (1965). *Publ. Health Rep.* 80:481.

98. West, I. (1964). *Arch Environ. Health* 9:626.

99. Wheatley, G. A., and J. A. Hardman (1965). *Nature* 207: 486.

100. Wheatley, G. A., and J. A. Hardman (1968). *J. SciFood Agr.* 19:219.

101. Whitehead, C. C., J. N. Downie, and J. A. Phillips (1972). *Nature* 239:411.

102. Wiemeyer, S. N., and R. D. Porter (1970). *Nature* 227:737.

103. Woodwell, G. M., P. P. Craig, and H. A. Johnson (1971). *Science* 174:1101.

104. Zabik, M. J., B. E. Pape, and J. W. Bedord (1971). *Pestic. Monit.* J. 5:301.

الفصل الثامن
الأضرار على الإنسان والحيوانات الأليفة
HAZARDS TO MAN AND DOMESIIC ANIMALS

أولاً : المقدمة

ثانياً : التسمم بالمبيدات الحشرية الكيميائية

ثالثاً : التسمم المزمن ودراسات على التأثيرات الخبيثة

١- دراسات على تعرض العاملين وإختبارات التغذية على الإنسان

٢- التأثيرات غير المميتة والخبيثة للمبيدات الحشرية

رابعاً : قائمة المراجع

الفصل الثامن
الأضرار على الإنسان والحيوانات الأليفة
HAZARDS TO MAN AND DOMESIIC ANIMALS

أولاً : المقدمة INTRODUCTION

قد تلامس مبيدات الآفات الإنسان والحيوانات الأليفة نتيجة التعرض المباشر أو التعرض للمتبقيات مع الغذاء أو الماء أو الهواء. يسبب المسار الأول ظاهرة التسمم الحاد Acute poisoning والذى تم دراسته من خلال علماء التوكسيكولوچى فى المجال الطبي والبيطري. يؤدى تعرض العاملين Occupational exposure (عمال مصانع المبيدات والقائمين بالتطبيق) إلى التسمم المزمن Chronic poisoning والذى يمكن تقدير سميته للإنسان فى بعض أنواع مبيدات الآفات. لا يلقى تناول المبيدات مع الغذاء والماء والهواء أهمية كبيرة حيث أن الكمية التى يتم تناولها قد تكون غير معنوية. الدراسات الخاصة بالتعرض المزمن للمبيدات الثابتة تم تناولها تفصيلاً.

نظراً للصعوبات فى إستخدام الإنسان كوسيلة للدراسة إتجاه العلماء نحو إستخدام ثلاثة طرق تجريبية وهى

١- دراسات حالة للتسمم

٢- دراسات تعرض العاملين مع الدراسات الوبائية لمجموعة من التعداد

٣- إختبارات التغذية

دائماً ما يكون تقيم الأمان أمر بالغ الصعوبة وعموماً فإن مثل هذه الدراسات تنحصر فى الآتي:-

١- دراسات التعرض المخططة Planned exposure

١.١ التمثيل- طرق الفعل- التأثيرات الإنزيمية (بإتباع تجارب أولية على الحيوانات)

٢.١ الإستجابة للمستويات الآمنة فى إختبارات التغذية البسيطة

٣.١ الإمتصاص والتخزين

٤.١ حساسية الجلد Skin sensitization

٢- الدراسات البيئية والوبائية Environmental and epidemiological studies

١.٢ التعرض المزمن للعاملين

٢.٢ التسمم الحاد (عن طريق الحوادث أو الإنتحار أو أثناء العمل)

٣.٢ حصر التعداد: التخزين فى الأنسجة- النقل المشيمى والنقل عن طريق الغدد الثديية.

فى جميع الأحوال فإن التأثير على الإنسان يمكن التنبؤ به من خلال الدراسات على حيوانات التجارب. وعليه فإن الإختلافات فى إستجابة الأنواع للمبيدات الحشرية تصبح أمراً هاماً للغاية.

بذلت بعض المجهودات (Baker عام ١٩٧١) فى مجال الفارماكولوچى لربط النتائج على الحيوان مع التأثير على الإنسان ولكن مثل هذه الدراسات لا يمكن تعميمها فى مجال سمية المبيدات الحشرية إنقسمت الدراسة في هذا الجزء إلى ثلاثة أقسام منفصلة هي التسمم الحاد- التسمم المزمن وتأثيراتها المصاحبة-الأضرار الناتجة عن التعرض للمتبقيات.

ثانياً: التسمم الحاد بالمبيدات الحشرية الكيميائية

ACUTE POISONING BY INSECTICIDAL CHEMICALS

الدراسات الخاصة بالتسمم الحاد ذات تاريخ طويل ومن المعتاد أن السمية لأى مادة كيميائية يمكن تقديرها من خلال حيوانات التجارب عند بدايتها للتحقق من إجازة أى مبيد حشري. وعموماً فإن هذا المظهر من علم السمية يتبعه ملاحظة الأعراض ثم إختبارات التأثيرات المرضية.

توضح الإحصائيات البسيطة أن المبيدات الحشرية مسئولة عن حوالي ١٥٠٠٠– ٦٠٠٠٠ حالة تسمم للأطفال الأمريكيين (Anonymous عام١٩٦٧a). كما يتضح من الجدول (٨-١) تندرج المبيدات الحشرية في المرتبة الخامسة ضمن الأسباب الرئيسية لحوادث التسمم عام ١٩٦٦ وبالنسبة للتسمم الحاد للمبيدات الحشرية فهي الأكثر سمية ضمن المواد الكيميائية المختبرة. وعليه فإن علماء مبيدات الآفات يتجهون دائماً نحو الإهتمام بتقدير الأمان وسبل الإدارة والسيطرة والتشخيص والمعاملة.

جدول (٨-١) تكرار حوادث التناول فى الأطفال الأمريكيين عام ١٩٦٦

	Percent of total [b]
1. Aspirin	24.9
2. Soaps. Detergents. cleansers	4.0
3. Vitamins and iron	3.8
4. Bleach	3.5
5. Insecticides (excluding mothballs)	3.0
6. Plants	2.6
7. Analgesics and antipyretic	2.3
8. Disinfectants and deodorizers	2.2
9. Hormones	2.1
10. Polishes and waxes	2.1
11. Other	49.5

١- المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية : السمات العامة للمجموعة وطريقة المعاملة

Chlorinated Hydrocarbon Insecticides: General Group Characteristics and Method of Treatment

كما ذكر سابقاً فإن طريقة فعل المبيدات الكلورونية العضوية غير معروفة على وجه التحديد. من وجهه النظر التوكسيكولوچية فإن التسمم ينصب أساساً على الجهاز العصبي المركزي مظهراً أعراض تسمم مختلفة للجهاز العصبي المركزي ضمنها الأعراض على الأعصاب والعضلات والسلوك.

ولا يمكن إهمال هذه التأثيرات على غيرها من الأعضاء الحيوية كما يظهر عدد من التحويرات والتعديلات المتجددة بواسطة المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية خاصة على الكبد والكلى.

وعموماً فإن هذه المجموعة من المركبات لا تظهر مستوى من التسمم الحاد مثل المبيدات الفوسفورية العضوية أو الكاربامات أو غيرها من السموم كالنيكوتين والفيراترين Veratrine. عدد حوادث الموت الناجمة عن المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية أقل كثيراً من الناجمة عن المبيدات الفوسفورية العضوية.

وكطريقة عامة للمعاملات (العلاج) فإن أفضل طريقة ناجحة هى بإستخدام عوامل مخدرة Anesthetic agents أو عوامل Narcotic agents مثل الكلورال هيدرات Chloral hydrate أوBarbiturates مثل Phenobarbital أو Pentobarbital. من الأهمية بمكان إزالة السم من الحيوان أو المريض إذا كان ذلك ممكناً. إذا حدث التسمم بالملامسة القمية فإن الغسيل بالماء وأى مادة منظفة يصبح أمراً هاماً. لإزالة السم إذا تم تناوله داخلياً تجرى عملية التقيؤ أو إستخدام المحاليل الملينة Saline Laxatives. لا تستخدم المحاليل الملينة الزيتية حيث أنها تحفز إمتصاص هذه المبيدات الحشرية والعديد من المذيبات العضوية. حينما تحدث الإرتجافات Convulsions بإنتظام ترتفع درجة حرارة الجسم وفى هذه الحالة لابد من إستخدام الماء البارد لخفض الحرارة. تستخدم المهدئات Tranquilizers بنجاح بواسطة البيطريين للتحكم فى النشاط الزائد للحيوان. إستخدام المسكنات Sedatives ليس بغرض التحفيز على النوم انما لتحقيق الهدوء النسبي. قد تكون الجرعة المناسبة عالية بحيث تسبب التخدير إذا لم يوجد التسمم. إذا كان الحيوان كسول Dull وغير مستجيب unreactive يفضل إستخدام المنبهات.

٢- التسمم بالددت DDT Poisoning

٢-١ الحيوانات Animals

قدرت السمية الفمية الحادة لمبيد DDT للثدييات من خلال قيمة LD_{50} وهى حوالي ٢٥٠ ملليجرام/كجم فى الفئران ولو أن الفئران أكثر حساسية للددت عن غيرها من الثدييات. يتم إسراع وتقوية تأثير الددت كثيراً حينما يذوب في الغذاء الدهنى أكثر من تناوله كبللورات في غذاء خالي من الدهون. يعتبر مبيد الـDDT متوسط الخطورة عند معاملته فى محلول زيتي أو غيره من المذيبات العضوية ويرجع ذلك إلى إمتصاصه خلال الجلد. بينما تكون محاليل الددت على الجلد سامة فإن معلقاته أو مساحيقه تعتبر غير سامة. عند تشبع الملابس بالددت فإنها تسبب إرهاق الحيوان ولا تسبب له أضرار بالمعنى المفهوم. وجود جروح في الجلد لا تكون أماكن لدخول DDT. كما لا تتأثر العين بالددت عند معاملته كمراهم Ointments أو كمستحلبات ولا تعتبر نقاط دخول للتسمم العام.

لا يسبب DDT هياج للجلد. كما لا تتأثر الأغنام أو الماعز أو الخنازير أو الأحصنة بمعاملة واحدة من مستحلب DDT تركيز ٨٪. وهذا هو التركيز الذي يسبب الأعراض ثم الموت مع غيره من المبيدات الكلورونية العضوية (الكلوردان- التوكسافين- اللندين). معاملة جلد الحيوانات يسبب أضرار وهذه قد تكون سامة عن طريق الفم من خلال اللعق Licking.

إيروسولات وضباب الددت المستخدم في مكافحة الحشرات المنزلية والحشرات التي تصيب الحيوانات يمكن إهماله من ناحية السمية. في معظم التجارب على الحيوانات لا تظهر السمية حتى تركيز٢٠ ملليجرام/لتر (٢٠ جزء فى المليون) من الددت والتي تمثل٤٠٠٠ مرة التركيز الذي يمكن إستخدامه فى مكافحة الحشرات. من الممكن إستنشاق Inhalation بعض قطرات الإيروسول الدقيقة وظهورها فى الرئة. إستنشاق مساحيق أو إيروسولات الددت لها تأثير ضار محدود بالنسبة للحيوانات الصغيرة أو الكبيرة على السواء.

يعتبر DDT سم متجمع Cumulative poison وهناك العديد من تجارب التغذية توضح تأثيرات DDT على مستويات مختلفة من التغذية . حينما يتم تناول DDT عن طريق الفم فإن حوالى ٥٠ –٩٥٪ من هذه الكمية يتم إمتصاصها. وفى الحقيقة فإن التسمم الحاد للددت لا يحدث عادة في الحيوانات كما أن الوضع الأكثر عمومية هو التسمم المزمن عند مستويات منخفضة لفترة زمنية طويلة وعند معاملته بجرعات مزمنة منخفضة يتم إمتصاصه فى الحالة الصلبة كما في حالة المحاليل. والنتيجة هي الظهور التدريجي للأعراض خاصة المرحلة الأولى. يفرز DDT في لبن الثدييات ويمكن أن يشكل خطورة على جيل الأبناء الأطفال.

٢,٢ أعراض التسمم بالددت فى الحيوانات Symptoms of DDT Poisoning in Animals

الحيوانات التى تعرضت للتسمم بالددت تصبح عصبية Nervous وفائقة الإثارة Hyperexcitable مع زيادة في فتح وإغماض العين بشكل لا إرادي وفقدان الشهية Lack of appetite إضافة إلى الضعف أو الوهن العضلي Muscular weakness. ويتبع ذلك رجفات خفيفة Fine tremors نتيجة تليف العضلات Muscular Fibrillation خاصة عضلات القلب والأرجل الخلفية والظهر. تبدو الرجفات أكثر سرعة فى الحيوانات الأكثر شباباً والحيوانات الأسرع نموا وفى الإناث عن الذكور وكذا فى الحيوانات الجائعة عن غيرها من الأفراد المغذاه تماماً. ثم إستمرار إهتزاز عضلات الجسم مصحوبة بحالة فقد الشهية Anorexia مما يؤدى إلى نقص سريع في وزن الجسم. وقد تحدث حالة الأنيميا أو حالة Leukocytosis فى الدم. المراحل المتأخرة فى التسمم تبدو في صورة شلل Paralysis وإرتجافات قولونية Colonic Convulsions ثم الموت Death.

٣.٢ سمية الإنسان Human Toxicology

أشار كل من Mackerras، West عام (١٩٤٦) إلى حالة تغذية حوالي ٢٥ رجل لكميات مختلفة من الددت عن طريق الخطأ (مع Baking powder). وخلال فترة زمنية مقدارها ٢,٥ ساعة ظهر على جميع الرجال حالة من الضعف والدوار Giddy. أربعة منهم حدث لهم حالة تقيء ولكن شفى الجميع خلال٤٨ ساعة. هناك حالات مختلفة لتسمم الإنسان بالددت حيث أن الجرعات المنخفضة تسبب أعراض حادة وقد تسبب الموت. ولو أن مثل هذه النتائج غير دائمة وهناك إيضاحات كبيرة والتي تختبر الأمان العام عند إستخدام الددت بعيداً عن التسمم الحاد. حينما يقدر نصيب Allowances سمية المذيب والظروف البيئية والنفسية للإنسان من الواضح أن أضرار الإستنشاق أو الإمتصاص

خلال الجلد للددت تبدو منخفضةً. ولو أن بعض الأشخاص لهم حساسية خاصة للددت وتشمل تفاعلات الحساسية. قد يظهر الددت سميه عن طريق الفم. إذا لم تظهر أعراض التسمم بالددت بعد التناول عن طريق الفم فقد يحدث أضرار للكبد. ويحدث هذا النوع المرضى عند تناول مستويات منخفضة من الددت ويمكن تصحيحه Rectified بسرعة حينما لا يوجد المركب لفترة زمنية طويلة.

٣- التسمم بسادس كلورور البنزين BHC Poisoning

ينبه المشابه جاما لسادس كلورور البنزين (اللندين) الجهاز العصبي فى الثدييات محدثاً زيادة فى ضغط الدم وإنخفاض فى معدل ضربات القلب (Bradycardia) وعدم إنتظام فى Encephalogram أما المشابهات الأخرى فهي مثبطات للجهاز العصبي ويمكن التخلص منها جزئياً عن طريق تضاد تأثيرات اللندين. أعراض التسمم بسادس كلورور البنزين هى نموذج لتعطيل الأداء أو التشويش العصبي على النحو التالي:- الإثارة Excitation – الرعشات Tremors – عدم تنسيق Derangement الحركات العضلية Ataxia – الإرتجافات Convulsions – الشلل Paralysis ثم الموت Death نتيجة فشل التنفس. لا يتراكم اللندين بمستويات عالية فى الجسم ولكن يوجد فى النسيج الدهنى Adipose tissue وفى الكلية. وعلى العكس من DDT يتم وصول اللندين إلى المخ. ويفرز BHC فى ألبان الأبقار ويمكن تميزه بفعل الرائحة.

مبيد اللندين أكثر سمية من DDT ولكن المشابهات الأخرى لمركب BHC أقل سمية من DDT. تقدر الجرعة الفمية النصفية الحادة لمبيد اللندين فى الفئران بحوالي ١٩٠ ملليجرام/كيلوجرام كما تبلغ هذه القيمة فى BHC الخام حوالي ١٢٥٠ ملليجرام/كيلوجرام. لا يسبب المشابه جاما الإنفعال Irritant بينما المشابهات الأخرى (بيتا وألفا) تعتبر مثيرات قوية للعين والأنف والجلد. يمتص BHC خلال الجلد ويعتبر اللندين أكثر سمية من المشابهات الأخرى خلال هذا المسار. قدرت الجرعة المنفردة الخطيرة لل BHC للإنسان بحوالي ٣٠ جرام بالنسبة للندين في حدود من ٧-١٥ جرام. ولو أن هذه القيم قد تكون عالية جداً حيث يعانى الأفراد من أمراض شديدة وإرتجافات مع الجرعات المنخفضة للغاية. وعلى الجانب الآخر يقاوم بعض الأفراد الجرعات الكبيرة خاصة مع المواد غير الذائبة أو قليلة الإنتشار دون حدوث آثار حادة. الأطفال أكثر حساسية للتسمم بهذه المركبات مقارنة بالأفراد البالغة والكميات الصغيرة جداً تكون قاتلة للأطفال . وأيضاً فإن الحيوانات الشابة أو التي تقوم بالرضاعة تبدو أكثر حساسية.

٤- التسمم بالالدرين والديلدرين Aldrin and Dieldrin Poisoning

١.٤ الأعراض والسمية Symptoms and Toxicity

يمكن القول عموماً أن أعراض التسمم بالديلدرين تشابه الأعراض السابق ذكرها. تبدو الخصوصية فى أنه أحياناً عند الشفاء الكامل للحيوان تظهر أعراض إرهاق كامل نتيجة التسمم لفترة أكثر من شهر بعد ظهور أعراض المرض. الجرعة المنفردة الفمية الخطيرة للديلدرين للإنسان هى ١٠ ملليجرام/كيلوجرام. قد تبدو أعراض التسمم بالديلدرين بعد حوالى ٢٠ دقيقة من التعرض وفى نفس الوقت قد تظهر فى فترة متأخرة أكثر من ١٢ ساعة نتيجة التعرض لهذه الجرعة المنفردة. في الحيوانات تصل السمية الحادة عن طريق الجلد للديلدرين فى الزيلين حوالي ٤٠ مرة قدر الددت.

لا يتم تمثيل الديلدرين وبالتالي يخزن فى الجسم الدهنى للحيوان ومتبقياته في الأنسجة تختفي ببطء شديد وأحياناً تستغرق ٦ أشهر حتى يمكن خفض هذه المتبقيات إلى حوالي١ جزء فى المليون. يفرز الديلدرين في لبن الحيوانات المدرة للبن. كما يظهر عبر الحاجز المشيمى فى الأحصنة. تظل الحيوانات في الإرتجاف لمدة١٢٠ يوم بعد المعاملة الجلدية الأخيرة من مبيد الديلدرين. قام Treon عام (١٩٥٤) بدراسة تسمم الثدييات بالديلدرين وكان أبرز هذه الأعراض هي الإرتجافات ونقص الوزن

وحالة فقدان الشهية Anorexia. كما وجد إنه فى حالة التسمم الحاد قد تسبب الإرتجافات الموت قبل نقص وزن الجسم الحاد. حينما تحدث الإرتجافات تكون متبوعة بحالة الإغماء Coma والتى تبدو واضحة فى الأول ثم تستمر فى الطول. إنخفاض الوزن سمة عامة للتسمم بالديلدرين فى العديد من الأنواع وترجع إلى الجوع نتيجة حالة فقدان الشهية Anorexia ولا ترجع إلى الخلل في عمليات التمثيل. وعموماً فإن إطالة فترة الإغماء ونقص الوزن تؤدى إلى الوفاة. كما لاحظ Treon عام (١٩٥٤) أعراض أخرى تشمل الإثارة الفائقة Hyperexcitation ونقص التوافق أو التناسق Poor coordination والضعف العام Weakness وزيادة إفراز اللعاب Excess salivation إضافة إلى بعض التغيرات في السلوك الشخصي. وقد وجد Nakamura عام (١٩٦٠) أنه عند رش المبيدات الكلورونية العضوية بمعدلات عالية لمدة ٣ شهور حدثت زيادة في مستوى الأنيميا بالإضافة إلى أعراض الإثارة العصبية وإنخفاض وزن الجسم.

كما تتشابه فى الإنسان أعراض التسمم بالديلدرين. وهى تشمل على وجه الخصوص صداع Headache، الغثيان Nausea، القيء Vomiting الدوار Dizziness إضافة إلى General malaise (Anonymous عام١٩٦٣). في الحالات الحادة تلي الإرتجافات الأعراض المبكرة وأحياناً تكون الإرتجافات هي العرض الوحيد. وقد تظهر أولاً حالة الإغماء بعد الإرتجافات. الإثارة الفائقة Hyperexcitation والهياج Irritability تمثل مظاهر تسمم عامة. ولو أن هذه الأعراض قد لا تظهر دائماً عند تعرض الإنسان للتسمم. تظهر مع بعض القائمين بعمليات الرش ومع تكرار التعرض حالة مشابهه للصرع Epilepsy. توضح الإختبارات المعملية وجود الديلدرين في الأنسجة وفى البول بعد التسمم ولكن لم يتم التأكد من ذلك تماماً وعموماً يوجد الديلدرين في دم وبول القائمين بالرش والذين لا يظهرون الأعراض. العمال الذين يظهرون حالات الإرتجافات و غيرها من مظاهر التسمم يظهر عليهم إرتفاع تركيز الديلدرين في الدم. في حالة واحدة للتسمم الحاد بالديلدرين مع تمام الشفاء وجد الديلدرين فى الجسم الدهنى بتركيز٤٠ جزء في المليون.

٥- التسمم بالمبيدات الفوسفورية العضوية Organophosphate Poisoning

١.٥ الأعراض Symptoms

لخص O’Brien عام (١٩٦٠) الأعراض الدائمة للتسمم بالمبيدات الفوسفورية العضوية في الثدييات فى صورة إرتداد Defecation وزيادة إدرار البول Urination والتدميع Lacrimation وإرتعاش العضلات Muscular twitching والتليف Fibrillation والإرتجافات Convulsions وتقلصات عامة

Clonic وتصلب الأطراف Tonic. ودائماً ما تكون الإرتجافات والتقلصات متبوعة بالموت. الجرعات الصغيرة تؤدى إلى ظهور أعراض أقل حدة ودائماً ما تكون في صورة شلل محلى. يؤدى التسمم المزمن إلى ظهور أعراض متوسطة.

يمكن أن تمتص المبيدات الفوسفورية العضوية خلال الجلد وأيضاً خلال الجهاز التنفسي والقناة الهضمية ولو أن الإمتصاص خلال الجلد يبدو بطيئاً. ولو أنه من الصعب إزالة هذه المركبات وعليه فإن الإمتصاص خلال الجلد قد يطول. تعمل الحرارة المرتفعة على زيادة إمتصاص الجلد مما يؤدى إلى إلتهاب الجلد Dermatitis.

قام Radeleff عام (١٩٦٤) بتقسيم مظاهر وأعراض التسمم بالمبيدات الفوسفورية العضوية في كل من الإنسان والحيوان إلى:

- × التأثيرات المسكرينية Muscarinic Effects
- × التأثيرات النيكوتينية Nicotinic Effects
- × التأثيرات على الجهاز المركزى Central Nervous System Effects

١.١.٥ التأثيرات المسكرينية Muscarinic effects

هى أعراض ترجع إلى الأفعال على عناصر الأعصاب بعد العقدية Postganglionic nerve وتعمل على إحداث تنبيه زائد لخلايا Effector الذاتية. وتشمل رشح الأنف Nausea والقيء Vomiting وفقد الشهية وآلام البطن Ablolminal pain والتقلصات Cramps والحركة الزائدة للقناة الهضمية Gastrointestinal والعرق Sweating وزيادة إفراز الرئة Increased bronchial secretion وزيادة التدميع وإفراز اللعاب والإسهال وصعوبة التنفس وزيادة نبضات القلب وضيق التنفس Dyspnea وإفراز المخاط Miosis وحدوث إستسقاء للرئة Edema وإنخفاض ضغط الدم وحدوث نقص في أكسجين الدم Cyanosis. ويمكن أن يضاد الاتروبين هذه التأثيرات.

٢.١.٥ التأثيرات النيكوتينية Nicotinic effects

وهى نتيجة الأفعال على مكونات الأعصاب الجسمية والتى تؤدى إلى التنبيه ثم الشلل للعضلات الإدارية . كما يحدث إرتعاش لعضلات اللسان وجفن العين والوجه متبوعة بضعف وإنخفاض أو غياب مرونة الإنعكاسات وزيادة ضغط الدم ثم الشلل. ولا يعتبر الاتروبين مؤثر فى وقف هذه الأعراض ما عدا فى الحيوانات الكبيرة.

٣.١.٥ التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي Central nervous system effects

وترجع إلى الفعل المباشر على مكوناته. أولا هناك فعل تنبيهي متبوع بفعل تثبيطي. وتتضمن الأعراض صداع وهياج ثم Giddiness ثم الخوف Apprehension ثم عدم تنسيق الحركات العضلية Ataxia والدوار Drowiness وصلابة العنق والخلل الذهنى والحمى والإرتجافات ونقص ردود الأفعال والشلل الإرتخائى Flaccid paralysis ثم الإغماء. وقد يحدث توقف للقلب. وعموماً فإن الاتروبين يمكن أن يسيطر على هذه الحالة.

٢.٥ سبب الموت Cause of Death

تم الإتفاق بشكل عام (O'Brien عام١٩٦٠) على أن عملية الخنق Asphyxiation هي السبب النهائي للموت في الثدييات المسممة بالمبيدات الفوسفورية العضوية. يمكن لعمليات التنفس الصناعي أن تمكن الحيوان من الحياة. أشار O'Brien إلى قائمة بالميكانيكيات التي تؤدى إلى الموت وهى:

- خلل فى نظام عمل الرئة
- إنخفاض ضغط الدم
- توقف النظام العضلي العصبي في العضلات
- فشل في عمليات التنفس المركزي

ويمكن تتابع الأحداث كما يلي

- تثبيط إنزيم الكولين إستريز
- تراكم الأستيل كولين
- خلل في الوظائف العصبية سواء المركزية أو الطرفية
- فشل في التنفس
- الموت نتيجة الخنق

٣.٥ مثال: وصف التسمم بالملاثيون Example:Description of Malathion Poisoning

يعتبر الملاثيون واحد من المبيدات الفوسفورية العضوية الآمنة ولو أن تسمم الإنسان ما زال قائماً. لخص Namba وآخرون عام (١٩٧٠) الإتجاه العام للتسمم بالملاثيون وفيما يلي ما قام به.

لوحظ في اليابان (التعداد٩٩ مليون نسمة منذ ما يقرب من٢٠ عاماً)٦٣ حالة تسمم أدت إلى موت ١٠ أشخاص من القائمين بعمليات التطبيق أو نتيجة الحوادث كما حدث٤٨٠ حالة تسمم مات منهم ٤٠٤حالة نتيجة الإنتحار خلال الفترة من١٩٥٧-١٩٦١ والفترة من١٩٦٥-١٩٦٦ (Anonymous ١٩٦٧b). وفى غينيا التعداد٦٦٢ألف بتقديرات منتصف الثمانينات) كانت هناك ٣ حالات موت نتيجة الحوادث،٤٣ حالة موت نتيجة الإنتحار خلال الفترة من١٩٥٩-١٩٦٤ (Singh،Mootoo عام ١٩٦٦). قد يكون الإنسان أكثر حساسية تجاه التسمم بالملاثيون مقارنة بالحيوانات التجريبية.

هناك تقارير مختلفة للموت فى الأفراد البالغة بعد تناول٥،٢٥،٣٥ أو٧٠ جرام (Faraga عام ١٩٦٧). كمية الملاثيون التى تمتص دائماً أقل فى معظم المرضى حيث أن بعضهم يتمكن من القىء لإزالة السم أو غسيل المعدة Gastric Lavage. قد يحدث التسمم نتيجة إمتصاص الجلد ولو أن الكمية الممتصة تبدو غير كافية لإحداث الأعراض. ليس من الواضح أن الجرعة الفمية القاتلة للملاثيون بالنسبة للإنسان أقل من حيوانات التجارب نظراً للحساسية الفائقة للإنسان أو بسبب وجود بعض المذيبات العضوية التى تسرع من الإمتصاص (خاصة الزيلين) فى التحضيرات التجارية.

تختلف الفترة التى تظهر فيها علامات أو أعراض التسمم بالملاثيون منه دقائق إلى ٣ ساعات بعد تناول السم. وهى مشابهه لأعراض التسمم الناجمة عن المبيدات الفوسفورية الأخرى والتي تشمل التأثيرات المسكرينية والتأثيرات النيكوتينية وتأثيرات الجهاز الهضمي المركزي. للملاثيون رائحة تشبه الثوم وهى تماثل رائحة الباراثيون وعموماً فمعظم المرضى لهم نفس هذه الرائحة بعد عدة أيام من التسمم بهذا المبيد.

٦- التسمم بالكاربامات Carbmate Poisoning

١.٦ أعراض التسمم والعلاج Symptoms and Treatment

أعراض التسمم بمبيدات الكاربامات الحشرية تشابه ما يحدث مع المبيدات الفوسفورية العضوية الحشرية. وأهمها ما يرتبط بتراكم الأستيل كولين (الجهاز العصبي الباراسمبثاوى على الأرجح) ويشمل حالة Bcadycardia وإنخفاض حجم النبضات مصحوبة بزيادة الإسهال والقيء نتيجة الحركة الفائقة للقناة الهضمية. هناك أعراض أخرى تشمل الإرتعاشات وإرتجافات العضلات وزيادة إفراز الرئة والتدميع وإفراز اللعاب والغدد العرقية.

يفضل الاتروبين Atropine كمضاد وذلك بسبب قدرته على إيقاف حالة عدم الإستقطاب Depolarization لما بعد الشبك العصبية Postsynaptic. الإختلاف الرئيسي في علاج التسمم بالكاربامات عن المبيدات الفوسفورية العضوية هو عدم إستخدام مركب PAM-٢ أو غيره من الأوكسيمات Oximes حيث أنها قد تحدث تثبيط أكثر لإنزيم الكولين إستريز. وعموماً نظراً لأن عملية فقد الكربمة Decarbamylation تعتبر سريعة نسبياً فإن إستخدام الأوكسيمات لا يساعد على الشفاء من التسمم بالكاربامات.

٢.٦ مثال: وصف التسمم بالكاربوفيوران Example: Description of Carbofuran Poisoning

الوصف العام للتسمم بالفيوردان (الكاربوفيوران) يمكن الإشارة إليه من خلال الدراسات التي قام بها (Anonymous عام ١٩٦٨). كما فى المبيدات الفوسفورية العضوية فإن مظاهر وأعراض التسمم ترتبط بتثبيط إنزيم الكولين إستريز. لم يتضح بعد أن نظم ميكانيكية أخرى مسئولة عن السمية.

تبدو الأعراض الأولية في صورة صداع وزغللة وضعف ورشح الأنف- وعدم الرؤية الواضحة وتقلص البطن وزيادة في إفراز اللعاب وضيق التنفس والقيء.

قد تتشابه الأعراض المتأخرة مع تلك التي تحدث مع التسمم بالمبيدات الفوسفورية العضوية. طول الفترة بين التعرض وظهور الأعراض ترتبط بحجم الجرعة وتختلف من عدة دقائق إلى حوالي ساعة أو أكثر كما ترتبط فترة الأعراض بحجم الجرعة. فى حالة التسمم المتوسط يحدث شفاء ذاتي خلال١-٤ ساعات مع إزالة التعرض أو العلاج بإستخدام ٢ ملليجرام من كبريتات الاتروبين تحت العضلات أو عن طريق الفم وهى كافية للعلاج. يكون إنعكاس تثبيط الإنزيم سريعاً. يجب ملاحظة المرضى لعدة ساعات بعد التعرض ويتم المعاملة بكبريتات الاتروبين إذا إستمرت الأعراض أو عند عودتها مرة ثانية.

في الحالات شديدة الخطورة تشمل حالات الإسعاف التنفس الصناعي والتعرض للأكسچين وذلك إذا ظهرت حالات زرقة Cyanosis (زرقة الشفاه والجلد) أو الفشل في التنفس. يفضل كبريتات الاتروبين بجرعة ٤ ملليجرام تحت الوريد حينما تختفي حالات الزرقة. تكرر المعاملة بالاتروبين كل ١٠ دقائق حتى تختفي الأعراض أو إذا تناول المريض كمية كبيرة منه.

٧- المبيدات ذات الأصول النباتية Botanical Insecticides

١.٧ النيكوتين Nicotine

التفاعل الأولى للنيكوتين يظهر على هيئة تنبيه ثم تثبيط. المراحل الأولى من الأعراض تبدو في صورة دوار- إسهال- صداع- رشح الأنف- القيء- زيادة ضغط الدم وزيادة في إفراز اللعاب والعرق. تظهر بعد ذلك حالات أعراض حادة تشمل الإرتجافات- الإنهيار الجسدي Prostration– عدم إنتظام عمل القلب– إنخفاض التنفس ثم الغيبوبة.

النيكوتين سم حاد قد يسبب الموت خلال عدة دقائق إلى ٥ ساعات. قيمة الجرعة الحادة النصفية للثدييات حوالى١-١٠ ملليجرام/كجم. ينفذ النيكوتين خلال الجلد كما أن إمتصاصه أثناء الإستنشاق يكون سريع بينما إمتصاصه خلال القناة الهضمية يبدو ضعيف إلى حد ما.

لا يوجد مضاد للتسمم للنيكوتين.وتشمل حالات العلاج أساساً إفراغ الأمعاء Emesis،Catharsis، غسيل المعدة Gastric Lavage. تشمل أيضاً حالات العلاج والإسعافات إمتصاص الشاركول النشط وإستخدام مضاد الإرتجافات مثل Barbiturates

٢.٧ الروتينون Rotenone

أبرز علامات أعراض التسمم بالروتينون إنخفاض التنفس. يحدث الموت نتيجة الشلل التنفسي Respiratory paralysis بينما يحدث أضرار فى الكبد والكلى مع التسمم المزمن. فى حالات التسمم الشديد قد يحدث إرتجافات وغيبوبة. الجرعة المميتة فى الإنسان تبلغ حوالى١٠٠-٢٠٠ جرام كيلو/جرام عن طريق الفم.

ثالثاً: التسمم المزمن ودراسات على التأثيرات الخبيثة

CHRONIC TOXICITY AND STUDIES ON SUBTLE EFFECTS

١- دراسات على تعرض العاملين وإختبارات التغذية فى الإنسان

Studies on Occupational Exposure and Human Feeding Tests

الدراسات على الإنسان نتيجة التعرض للمبيدات خلال العمل مثل عمال مصانع المبيدات والقائمين بالتطبيق تمدنا بمعلومات جيدة عن السمية. توضح النتائج العامة عن أمراض العاملين نتيجة المبيدات مصدر الأضرار. على سبيل المثال يوضح جدول(٨-٢) أن أكثر المشاكل خطورة في ولاية كاليفورنيا عام١٩٥٧ كانت فى المصانع المنتجة للمبيدات الفوسفوريه العضوية مما يوضح

أهمية تحسين عمليات التداول. مثل هذه الدراسات لا تساعد بالضرورة فى تحديد الوسائل لمنع أو السيطرة على المشاكل الصحية للعاملين (West عام ١٩٦٩) ولكنها تساعد العلماء فى معرفة مستويات الأمان الممكنة لأي مستحضر من المبيدات.

جدول (٨-٢) عدد حالات أمراض العمل الناجمة عن المبيدات والكيميائيات الزراعية فئ كاليفورنيا عام ١٩٥٧.

	Farm		Manufacturing
	Farms	Service	
Organophosphates[a]	109	67	23
Chlorinated hydrocarbons[b]	27	14	7
Cyanamide	2	2	1
Lead and/or arsenic	3	9	3
Herbicides	19	16	3
Fertilizers	19	4	2

From Kleinman *et al.* (1960)

[a]One death by demeton poisoning.

[b]Includes some fumigants such as methyl bromide and carbon tetrachloride.

١.١- المبيدات الكلورونيه العضوية الحشرية Chlorinated Hydrocarbon Insecticides

درس Laws وآخرون عام (١٩٦٧) مستوى تعرض العاملين الذين يقومون بتصنيع مبيد الددت منذ عام١٩٤٧ في مصنع Montrose Chemical Corporation. تم إختبار الحالة الصحية على٣٥ عامل(٢٠،١٢،٣ عمال معرضين تعرض شديد ومتوسط وضعيف على الترتيب) مع تقدير متبقيات DDT بجرعات يوميه١٨،٧،٥ ملليجرام/عامل بالنسبة للتعرض الشديد والمتوسط والضعيف على الترتيب مقارنة بمتوسط التعرض اليومي للمجموع العام وقدره ٠،٠٤ ملليجرام/عامل/يومياً. بلغ مدى تخزينDDT في العمال حوالي٣٨-٦٤٧ جزء فى المليون مقارنة بـ٤-٨ جزء في المليون للمجموع العام.

على الرغم من هذه المستويات العالية من التعرض (١٠٠-٥٠٠ ضعف) أكثر من المجموع العام فإن هؤلاء العمال لم يظهروا أى تأثيرات مرضيه وذلك من خلال الإختبارات الإكلينيكية الروتينية والفحص الإشعاعى لهم. وقد لاحظ Ortelee عام (١٩٥٨) وأيضاً Laws وآخرون عام (١٩٦٧) أن نسبة الخلايا الليمفاوية Lymphocyte إلى الخلايا المحببة Granulocyte أكبر من١: صفر.

من خلال الدراسة التى قام بها Laws وآخرون عام (١٩٦٧) ظهرت نقطتان في غاية الأهمية وهى:-

- وجود الارتباط بين مستويات الدهن والسيرم(r= +٠،٦٤) يوضح أن متوسط تركيزDDT في الدهن حوالي ٣٣٨ مره أكبر من السيرم.
- نسبة DDE مقارنة بـ DDT أقل في حالة العمال شديدي التعرض (٤١٪) مقارنة بالمجموع العام (٨١٪) وقد ترجع هذه الإختلافات إلى كثافة التعرض لد DDT. وعليه فإنه في حالة الجرعات العالية فإن فقد سمية DDT خلال مسار DDE هي أقل أهميه من مسار DDA.

في إختبارات التغذية المتحكم فيها درس Hayes وآخرون عام (١٩٧١) تأثيرات التعرض الطويل للددت النقى والخام فى الإنسان. تم تناول ٢٤ متطوع المادة النقية من البارا - بارا ددت بمعدل ٣٥ ملليجرام/متطوع/يومياً لمدة ٢١،٥ شهر. ثم تم خضوعهم للملاحظة لمدة ٢١،٥ شهر إلى ٥ سنوات إضافية (١٦ متطوع). قورنت مستويات تراكم الددت فى الدهون (جدول٨-٣) مقارنة بنتائج عمال مصانع DDT (Laws وآخرون عام ١٩٦٧). مره ثانيه لم يتمكن Hayes وآخرون عام (١٩٧١) من وجود تأثيرات مرضيه للددت. كانت الإختبارات التى أجريت عبارة عن الموقف الصحي العام- خلايا الدم- الأوعية الدموية- وظائف الكبد- إنزيم Carbonic anhydrase- السمع- طريقة المشي.

جدول (٨-٣) تراكم الددت فى المتطوعين الذين تناولوا المبيد عن طريق الفم على المدى الطويل.

	Control	DDT dose (mg/day/man)		
		3.5-tec	35-tec	35-pure
Number of men	4	6	6	8
Before exposure	4.3	3.4	4.1	9.0
12.2 months exposure	10.3	32.2	201.2	211.0
18.8 months exposure	16.3	49.2	205.0	208.6
21.5 months exposure	22.0	50.2	280.5	325.0
(Feeding stopped)	-	-	-	-
4.9 months recovery	13.3	31.4	124.2	160.8
11.5 months recovery	19.0	26.3	139.8	235.5
18.0 months recovery	18.0	36.8	126.7	156.4
25.5 months recovery	20.5	33.2	99.8	105.1

أجريت تجارب تغذية الديلدرين على بعض الأشخاص من خلال علماء شركة شل (Robinson عام ١٩٦٧ وHunter وآخرون عام ١٩٦٩). تناولت أربعة مجاميع من المتطوعين (٣-٤ أشخاص لكل مجموعة) جرعات٢٢٥،٦٤،٢٤،١٤ ميكروجرام يومياً، ولم تظهر أى علامات إكلينيكية غير مرضيه.

لوحظت بعض حالات قليلة من تسمم العاملين (Jager عام١٩٧٠). حيث ظهر زيادة بطيئة في تسمم العمال الذين يتعاملون مع الالدرين والديلدرين مما أدى إلى ظهور أعراض مبدئية في صورة صداع وتعب وفقد الشهية وإنخفاض الوزن وعدم التركيز وفقدان الذاكرة والتهابات حادة.

أشار Hoogendam وآخرون عام (١٩٦٥) إلى وجود١٧ حالة غير مميتة للتسمم مع ظهور إرتجافات على عمال مصانع الالدرين والديلدرين والاندرين فى منطقة Pernis بهولندا مع ظهور حالات تشوه هستولوجية. بلغ متوسط زمن الشفاء حوالي ١٥ يوم في حالة الاندرين ومن١-٤ شهور في حالة الالدرين والديلدرين. من أكثر مظاهر التسمم بالسيكلوداييين هى الزيادة التدريجية فى التغيرات المرضية النسيجية. فى بعض الحالات تغير مستوى إنزيمات SGOT (Serum glutamic oxaloacetic transaminase) وكذا SGPT (Pyruvio transaminase) ولكن ظهر الشفاء بسرعة. لا توجد أى دراسات تفصيلية عن تأثير التغذية بالإندرين على إحداث أضرار بالعاملين.

٢.١ المبيدات الفوسفورية العضويه والكاربامات Organophosphates and Carbonates

كما وجد Metcalf عام (١٩٥٧) في كاليفورنيا وحدها حوالي ١٤١٨٨ حالة تسمم نتيجة حوادث التسمم بالمبيدات الفوسفورية العضوية. وفى حصر أكثر حداثة (Whitock وآخرون عام ١٩٧٢) لوحظ وجود ٦٢٧ حالة تسمم خلال١٢ شهر فى كاليفورنيا الجنوبية. وفى اليابان وجد حوالي٦٠٠٠ حالة تسمم بالباراثيون فى الفترة من١٩٥٣-١٩٥٩ (Namba، Hiraki عام ١٩٥٨). قدر Silverio عام (١٩٦٩) أن معظم حالات التسمم بالمبيدات الفوسفورية العضوية ظهرت فى الأطفال الذين تسمموا بالملاثيون والديكلوروفوس والباراثيون.

كما أشار Heath عام (١٩٦١) إلى أنه يمكن تقسيم المجاميع الأكثر تعرضاً للخطورة كما يلى:-

١- عمال المصانع والقائمين بالرش

٢- الأطفال

٣- الأشخاص الذين تعرضوا للإنتحار

٤- الباحثين

تحدث معظم حالات التسمم للقائمين بالرش فى ظل الحرارة والرطوبة العالية تحت الظروف الحقلية حيث أنه من الصعب إجبار القائمين بالرش والزراع على ارتداء الملابس الواقية الثقيلة للحماية الشخصية. تؤثر العوامل النفسية مثل سرعة إفراز العرق على حساسية العمال. ناقش Durham عام (١٩٦٧) تأثيرات الحرارة العالية على سمية بعض المبيدات الحشرية ولاحظ أن الكثير من العوامل النفسية تحفز على السمية. على سبيل المثال فإن مستوى P-nitrophenol فى البول يميل إلى الإرتفاع مع الحرارة العالية مما يوضح إرتفاع معدل إمتصاص الجلد للباراثيون. وعليه يلاحظ حالات التسمم بشكل واضح فى جنوب كاليفورنيا وفى حقول الأرز بآسيا. بلغت حالات التسمم في الولايات الهندية Andhra و Pradesh و Madras وMysore وKerala فى الفترة من١٩٦١ إلى ١٩٦٤حوالى٦٦٨ و ٣٥٨٢ و١٠٩١و٤٠٥ حالة تسمم على الترتيب. المبيدات الفوسفورية العضوية (الباراثيون وإلى حد ما الديازينون) كانت أكثر المبيدات إظهاراً لحالات التسمم يليها الاندرين (مركز البحوث الزراعية الهندية عام ١٩٦٧).

أحد الأسئلة الهامة التي ظهرت على السطح نتيجة حالات التسمم الحديثة هى وجود الشوائب Impurities التى تتداخل مع ميكانيكيات فقد السمية فى الإنسان. على سبيل المثال التلوث الحادث في الملاثيون والذي من المفترض أنه مبيد آمن.بعض الملوثات تثبط إنزيم Carboxylesterase وهذا الإنزيم يسبب أمان الملاثيون فى الثدييات. قرر Talcott وآخرون عام (١٩٧٩) أن الملوثات التى تظهر درجات عالية من تثبيط إنزيم phosphorodithioate، O, S – dimethyl – S- (١,٢- dicarboethoxy) ethyl phosphorodithioate. والمركب الأخير يسمى Isomalathion ويتمتع بميزة هامة بالنسبة للأمان.

قام كل من Thienes، Haley عام (١٩٧٢) بتلخيص التسمم العام لمجموعة من المبيدات الفوسفورية العضوية فى الإنسان (جدول٨-٤). وبعيداً عن الفعل السام فإن هذه المركبات لها سميتها الخاصة

فى قدرتها على تثبيط إنزيم الكولين إستريز ولو أنه توجد تأثيرات جانبيه أخرى معروفه لبعض هذه المركبات إلا أنها قد تكون مميتة. وعليه تم تحديد طريقه تقدير درجة التسمم بدقه قبل ظهور أعراض التسمم الخارجية.

جدول (٨-٤) السمية المميتة المقدرة لبعض المبيدات الفوسفوريه العضوية فى الإنسان.

	Estimated fatal dose (g)	Tolerance (ppm)
Chlorthion ®	60	0.8
Coumaphos	10	0.1
Delnav ®	5	2.1
Diazion ®	25	0.75
Dipterex ®	25	0.1
EPN	0.3	0.5-3.0
Guthion ®	0.2	2.0
Malathion[a]	60	0 (dairy products) 2-8 (others)
Methylparathion	0.15	1.0
Parathion	0.015-0.030	1.0
Pestox ®	0.2	0.75
Phosdrin ®	0.15	0.25-1.0
Systox ®	0.02	0.3-12.5
TEPP	5.0	0
Trithion ®	0.6	0.8

أفضل طريقة لمعرفة تسمم المريض هي قياس مستويات الكولين إستريز في الدم. هناك نوعين من إنزيم الكولين استريز فيالدم الأول هو Erthrocyte cholinesterase والثاني هو Plasma cholinesterase. هناك أسماء مختلفة لهذه الإنزيمات وهى كما يلي:

١- كولين إستريز كرات الدم الحمراء Red cell cholinesterase

- **أسماء أخرى :** Erthrocyte cholinesterase، True acetyl cholinesterase Type I.
- **الخصائص: يعتبر** Acetyl-B-methyl coline الـ Substrate **المفضل له.**

٢- كولين إستريز البلازما Plasma cholinesterase

- **أسماء أخرى :** ChE، Pseudo cholinesterase type II
- **الخصائص: يحلل مائياً** Butrylcholine **أسرع من** Erthrocyte cholinesterase.

هناك ثلاثة طرق مختلفة لتقدير إنزيم الكولين إستريز فى دم الإنسان:

١- **التغيرات فى درجة** pH (Potentiometric).

٢- **القياس الإشعاعي** Radiometric

٣- التقدير اللوني Colorimetric determination لنواتج التفاعل (حمض الخليك بالنسبة لقياس pH) أو النواتج المتبقية التى لم تحلل مائياً.

إستخدمت طريقة قياس درجة pH بشكل واسع قديما. حيث تأخذ عينات الدم من نهايات الأصابع أو الأذن وتوضع فى أنبوبة شعرية Heparinized Capillary Tube حيث تقفل ثم يحدث لها طرد مركزي. يتم التقدير خلال٢٤ ساعة (إذا تم التخزين تحت درجة حرارة الغرفة) أو خلال عدة أيام إذا تم التخزين تحت درجة (من صفر- ٤°م) ثم يقاس تحلل الأستيل كولين (إلى حمض الخليك) (Witter عام ١٩٦٣).

تعتبر إختبارات كولين استريز الدم مفيدة فى إختبار حالات التسمم البطيء والمزمن خاصة مع المبيدات الفوسفورية العضوية المعروف أنها تكون معقد أكثر ثباتاً مع الكولين استريز مقارنة بالكاربامات. ولو أن Barnes وآخرون عام (١٩٥٧) لاحظ أن التسمم البطىء بالباراثيون والسيستوكس يؤدى إلى إنخفاض مستوى الكولين إستريز فى الدم بمعدل٢٠٪ عن الطبيعى- وذلك قبل ظهور أعراض للتسمم. وعليه فإن تقصى كولين إستريز الدم يكون أكثر فائدة فى تشخيص التأثيرات على المدى الطويل لمجموعة الثيوفوسفات أو تأثيرات التغذية للفوسفات الحقيقى والكاربامات.

بإستعراض معنوية تثبيط كولين استريز الدم إقترح Gage عام (١٩٦٧) أن التأثيرات السامة قد لا تتطابق إذا إستمر نشاط كرات الدم الحمراء والبلازما أعلى من٢٥،٥٠٪ على الترتيب بالنسبة للمستوى الطبيعي. هذا الإقتراح يشير إلى وجود حدود حرجة Threshold limit لكولين إستريز الدم في مستوى ٣٠٪ تثبيط إذا زادت النسبة عن ذلك يتم إستبعاد العاملين لتفادى إستمرار التعرض للمبيد الحشري. وقد بني هذا الإستنتاج على الحقيقة التى تشير إلى أن مستويات كولين استريز الدم تختلف في حدوده١٥-٢٥٪ بالنسبة للبلازما، ١٠-١٥٪ بالنسبة لكرات الدم الحمراء.

بجانب وجود مستويات حرجة للتثبيط هناك أغراض أخرى مفيدة فى إختبارات كولين إستريز الدم. الأول: أن الشفاء من التسمم يمكن رصده بكفاءة خلال هذه الطريقة. حيث درس Leach عام (١٩٥٣) الشفاء من التسمم بالباراثيون واستنتج أنه على الرغم من سرعة الشفاء من الأعراض إلا أنه فى بعض حالات الشفاء يحتاج إنزيم الكولين استريز إلى أكثر من١٠ أسابيع حتى يعود إلى مستواه الطبيعي. خلال فترة الشفاء ينصح المرضى بتجنب التعرض لأي مبيدات. الأمر الثاني: أن قياسات تثبيط إنزيم الكولين إستريز قد تساعد في تحديد الجرعات الآمنة للمبيدات الفوسفورية العضوية والكارباماتية.

ملخص لما سبق فإن إختبارات كولين إستريز الدم هي وسائل قيمة لتقدير مستويات خطر التسمم فى الإنسان. تبدو هذه الفائدة أكثر وضوحاً بالنسبة للعاملين المعرضين للمبيدات الحشرية السريعة الإنهيار والثابتة. الإختبارت المباشرة لمستويات المبيدات الحشرية فى الدم أو البول بالنسبة لمتبقيات المبيدات الحشرية أو نواتج تمثيلها تقدم إمكانية كبيرة فى إكتشاف التسمم المبكر أو المتوسط حينما يعرف مصدر أو سبب التسمم.

تختلف السمية العصبية المتأخرة Delayed neurotoxicity كلية عن التأثير التوكسيكولوجى للمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية من وجهه نظر التسمم الحاد. مظاهر هذا النوع من الضرر تأتى في صورة عدم تنسيق الحركات العضلية Ataxia إضافة إلى شلل الأطراف الخلفية وذلك بعد ٨-١٤ يوم من بداية التعرض للمادة السامة (Johnson عام ١٩٧٥a)وعليه يعبر عنها بالسمية العصبية المتأخرة.

ظهرت معظم الحالات الوبائية للسمية العصبية المتأخرة فى الولايات المتحدة الأمريكية فى عام ١٩٣٠وفى المغرب عام ١٩٥٩ كنتيجة لغش Adulteration الزنجبيل Ginger الذى يدخل فى المشروبات الكحولية وفى زيت الطهي على الترتيب بإستخدام Triorthocresl phosphate (TOCP)(Le Quense عام١٩٧٥). وصفت العلامات الإكلينيكية على هيئة شلل إرتجافى فى العضلات البعيدة للأطراف الخلفية Lower extremities. يتضمن الضرر السمي العصبي تحلل المحاور العصبية والتي لا يمكن إكتشافها هستولوچيا حتى بعد الفترة المتأخرة وفى نفس الوقت ظهور الأعراض الإكلينيكية. وتظهر الأضرار في المسارات الحسية والحركية الطويلة للحبل الشوكى وفى الألياف الكبيرة للأعصاب الطرفية وتقتصر على النهايات البعيدة للمحاور العصبية (Bradley عام ١٩٧٦).

إلى الآن لا توجد حالة واحدة للتسمم العصبي في الإنسان يمكن إرجاعها كنتيجة للتعرض أثناء تصنيع المركبات الفوسفورية العضوية (Casida، Baraon عام١٩٧٦). ولو أن هناك حالات تسمم أثناء تصنيع مبيد اللبتوفوس Leptophos. وقد تؤدى حالات التسمم نتيجة الحوادث أو الإستخدام الخاطىء إلى تداعيات حادة وعليه فإنه من الأهمية بمكان تقييم المبيدات الفوسفورية العضوية الحديثة لمعرفة إمكانية إحداثها للسمية العصبية المتأخرة قبل إنتقالها إلى المرحلة التجارية (Casida، Baraon عام ١٩٧٦).

الإختبارات التجريبية في الحيوانات مع المبيدات الفوسفورية العضوية التي تحث على إظهار التأثير السمي العصبي المتأخر المشابه للإنسان تعتبر أمراً غاية في التعقيد نتيجة للإختلاف الواضح في الأنواع بالنسبة للحساسية والعلامات الإكلينيكية. ولو أن الدجاج يظهر إستجابة تتسق مع العلامات المرتبطة بالجرعة والزمن فى تسمم الإنسان. وعليه فإن الدجاج البالغ يستخدم بشكل روتيني كحيوان إختبار لدراسات السمية العصبية المتأخرة (Abou-Donia، Graham عامي١٩٧٩a،١٩٨٧، b). ويعتبر الدجاج البالغ (الكبير) متخصص لمثل هذه الإختبارات نظراً لأن الحيوانات الصغيرة غير حساسة لتأثيرات المواد المسببة للسمية العصبية المتأخرة لأسباب غير معروفة(Johnson عام ١٩٧٥c). قامت وكالة حماية البيئة الأمريكية EPA بإعتماد طريقة لتقييم كفاءة السمية العصبية للمركبات والمستحضرات التى يتم إنتاجها صناعياً. وتجرى هذه الإختبارات على إناث الدجاج البالغ. وتعامل مادة الإختبار بجرعة فمية منفردة ثم يراقب الحيوان خلال فترة٢١يوم لملاحظة أى علامات إكلينيكية للسمية. فى نهاية الفترة (بعد٢١يوم) يقتل الحيوان ويفحص هستولوچيا لإكتشاف أى أضرار سمية عصبية.

من المحتمل أن يكون TOCP هو أفضل مركب فوسفورى عضوي قادر على إحداث السمية العصبية المتأخرة والذى يستخدم كمادة ملينة للبلاستيك Plasticizer ومادة مضافة للزيت أو مادة

تشحيم أو مذيب. يتحول TOCP داخل الجسم إلى إسترات من الفوسفات الحلقي النشط بيولوجياً Biologically active cyclic phosphate esters من مادة الساليجنين Saligenin (ETO عام١٩٧٤). يعتبر الناتج التمثيلي النشط O,cresylsaligenin phosphate مثبط قوى لإنزيم الكولين إستريز فى سيرم الدم كما أنه يؤدى إلى إحداث السمية العصبية المتأخرة. الخطوة الأولى لتنشيط TOCP هى عملية الهيدروكسلة Hydroxylation من خلال إنزيم Microsomal mixed-function oxidase (MFO) منتجا Di-O-tolyl-O- Alpha-hydroxyl phosphate. يفقد هذا المركب الوسطى حلقة بنزين مع حدوث حلقية للجزء الباقي (Eto عام١٩٧٤). كما لوحظ سابقاً فإن مبيد Mipafox يعتبر عامل آخر تم التعرف على قدرته فى إحداث السمية العصبية المتأخرة. كما يستخدم Leptophos بواسطة البعض كمركب قياسي لهذا الغرض حيث سبب سمية عصبية متأخرة (شلل للأطراف الخلفية) لبعض الجاموس فى مصر.

٢- التأثيرات غير المميتة والخبيثة للمبيدات الحشرية

Non Fatal and Subtle Effects of Insecticides

للمبيدات الحشرية تأثيرات أخرى بجانب السمية الحادة والمزمنة للأهداف المباشرة (إنزيم الكولين استريز فى بعض الأنسجة والجهاز العصبي بشكل عام). تشمل هذه التأثيرات:

١- التأثيرات الجانبية والمتأخرة Side- and after effects

وهى تحدث دائماً عند جرعات قريبة من الجرعة المميتة

٢- التأثيرات الخبيثة Subtle effects

وهى غالباً غير متوقعة وتحدث هذه التأثيرات عند جرعات منخفضة للغاية بالنظر إلى الإعتبار العام بالنسبة لزيادة التلوث البيئي فإن التأثيرات الخبيثة تلقى مزيداً من الإهتمام. تختص المشاكل التى تم مناقشتها سابقاً على قطاع من البشر يتعرضون للمبيدات من خلال العمل بينما المشاكل المرتبطة بالتأثيرات الخبيثة للمبيدات تتصل بالعامة والذين يتأثرون بهذه المواد بطرق أخرى غير متوقعة. وفيما يلى ملخص لهذا التأثير.

٢.١- التغيرات المرضية والهستولوجية Pathological and Histological changes

من الواضح الآن أن المبيدات الحشرية الكلورونيه العضوية تسبب ضرراً للكبد عند التركيزات العالية (أكثر من١٠٠٠جزء في المليون). تتراوح طبيعة الضرر في صورة زيادة فى وزن الكبد والمحتوى الدهنى إلى ضرر خلوي (Durham عام١٩٦٣). من المفهوم أن هناك إختلافات واسعة في الجرعات التي تسبب مثل هذه التأثيرات حتى بين أفراد الحيوانات التي تنتمي إلى نفس النوع كما أن المستوى العام للصحة وظروف التغذية تؤثر كثيراً في حساسية الكبد. في الفار يلعب الجنس دوراً هاماً فى مظاهر التغيرات الهستوباثولوجية وتظهر التأثيرات الخلوية Cytological effects مع الجرعات المنخفضة جداً.

هناك أضرار هستوباثولوجية لم تتضح بشكل واضح بعد حيث أشار Ivanova عام (١٩٧٢) أن DDT ومركب Polychlorinated pinene يسببان تغيرات هستوكيميائية فى عضلات القلب Myocardium

بجرعات يومية قدرها٠١، ٣،٥،٤،٢٥ مللجم/كجم من وزن الجسم فى الفأر. أوضحت التغيرات التركيبية وجود تغيرات فى الحبيبات والأنوية Pyknotic nuclei في الألياف المعزولة مسببه تحلل عضلي Myolysis وكذا تحلل Karyolsis. كما قام Fowler عام (١٩٧٢) بدراسة التغيرات التركيبية في الأنابيب القريبة في كل الفئران المغذاه على غذاء يحتوى على جزء في المليون من الديلدرين كما لوحظت بعض التأثيرات المورفولوچية فى منطقة Pars recta. وعموماً فإن الإستجابة كانت أعلى ما يمكن في إناث الفئران كما لوحظت زيادة في الشبكة الاندوبلازمية الناعمة Smooth Endoplasmic reticulum(SER).

لم يتم دراسة تأثير المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية على أنسجة الجسم الأخرى بشكل تفصيلي. وفى هذا الصدد وجد Uzoukwu ، Sleight عام (١٩٧٢) أن الديلدرين بجرعة مقدارها ١٥ مللجم /كجم أو٣٠ مللجم/ كجم (ثم جرعات متتالية صفر أو١٥ مللجم/كجم كل ٥ أيام) تحدث ضرر هستوباثولوچى للرئة فى خنزير غينيا.

التغيرات الباثولوچية والهستولوچية التى تسببها بعض المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية هى في الأساس تأثيرات مرضية عصبية Neuropathological وتأثيرات على الجلد Dermatitic . بالنظر إلى التأثيرات المرضية العصبية من المعروف أن مركب TOCP (Triorthocresyl phosphate) يسبب الأتاكسيا المتأخرة Delayed ataxia نظراً لفقد الميلين Demyelination فى الغمد العصبي. غالباً ما يطلق على الأعراض شلل الزنجبيل Ginger paralysis أو Ginger Jake- paralysis نظراً للحادثة التاريخية التى أظهرت هذه الأعراض فى الأشخاص الذين إستهلكوا الزنجبيل الجامايكى المغشوش خلال فترات تحريم بيع الخمور فى الولايات المتحدة الأمريكية. بالإضافة إلى ذلك هناك حالات من التسمم نتيجة تلوث زيت الطهي ببعض منتجات الزيوت البترولية التى تحتوى على TOCP(Durham عام ١٩٦٣). تخصص الأنواع فى هذه الفرضية يعتبر من الأمور الهامة ويقال عموماً أن الإنسان والدجاج والقطط وحيوانات الماشية هى الأكثر تخصصاً وحساسية.

المثال النموذجي المؤرخ عن تأثيرات فقد الميلين المتأخر Delayed demyelination هو تسمم ثلاثة من العاملين في المصانع بمبيد Mipafox (Bidstrup وآخرون عام١٩٥٣). حيث ظهر أولاً أعراض كولينية حادة Cholinergic والتى تم علاجها بالاتروبين. ولو أن إثنان من المرضى ظهر عليهم ضعف عام فى الأرجل خلال١٠ أيام وعانى أحدهم من الشلل الكامل. كانت عملية الشفاء بطيئة (إستغرقت من٢-١٠سنوات). هذا المظهر الخاص بالاتاكسيا المتأخرة لا يمكن الخلط بينه وبين الأفعال الحادة المضادة للأعراض الكولينية Anticholinergic action للمركبات الفوسفورية العضوية. السؤال الحرج المطروح هو كيف يمكن للعديد من المركبات أن يكون لها نشاط مضاد لإنزيم الكولين استريز ويمكنها في نفس الوقت أن تسبب حالة الاتاكسيا المتأخرة فى الجهاز العصبي للإنسان. المركبات المعروف إحداثها للتأثيرات الواضحة في فقد الميلين هي؛ DFP (Diisopropyl phosphorofluoridate)، Tri (ethylphenyl) phosphate، TOCP، Mipafox، Diethylphosphorofluoridate (O'Brien عام١٩٦٠).

وجد Durrham وآخرون عام (١٩٥٦) أن الدجاج المعرض للملاثيون ، EPN تظهر عليه حالات شلل الزنجبيل Ginger paralysis والتي تحدث مباشرة. هذه السمات للتأثيرات الفورية للشلل هي أعراض محلية كما أن الثبات غير الدائم لضعف العضلات العام قد يكون نتيجة لتأثير مركبات فوسفورية عضوية أخرى. وقد وجدFrawley وآخرون عام (١٩٥٦) أن تحلل الميلين قد يحدث في الدجاج المجرع بمركب EPN والذى يسبب ضعف للعضلات ولكن لا تحدث هذه الأضرار فى الدجاج المسمم بالملاثيون. المركبات التى أختبرت والتى لم تظهر أى علامات للشلل هى Chlorthion- Dichlorvos - Demeton- Diazinon - Sarin- Soman- Schradan- Tabun (O'Brien عام١٩٦٠).

هناك جهود عديدة لتفسير سبب أن بعض المركبات الفوسفورية العضوية تظهر الشلل والآخر لا يظهره (تشمل جميع الكاربامات المختبرة). تم الإشارة إلى نظريات ميكانيكية هذا التفاعل العصبي المتخصص عن طريق O'Brien عام (١٩٦٧). وبإختصار لم تكن هذه النظريات حتى ١٩٦٧ كافية لتفسير هذه الظاهرة. بينما أشار Johnson عام (١٩٦٩a) أن هناك إنزيم فى أعصاب الدجاج يتم فسفرته بفعل المركبات الفوسفورية المسببة للشلل ولا يحدث ذلك من خلال مثبطات الكولين إستريز الأخرى. كما أن هذا الإنزيم الذي يعمل على التحلل المائي لـPhenyl phenyl acetate (إستر الفنيل لمركب I-phenylacetic acid) هو مكان الفعل الذي يسبب فيه مركبي DFP، Mipafox تأثيرات الشلل المتأخرة Delayed paralytic effects.

على الرغم من وجود حالات عديدة تختص بالتهاب الجلد Skin irritation على مستخدمي المبيدات الحشرية إلا أن التأكيد الكامل لذلك لم يظهر إلا فى بداية السبعينات من القرن الماضي. على سبيل المثال قام كل من Dikshith، Datta عام (١٩٦٨) بإختبار تأثيرات معاملة الباراثيون على جلد إناث خنزير غينيا حيث تمت المعاملة القمية بجرعة مقدارها١ ملليلتر من١ جزء فى المليون من الباراثيون (تركيز المادة النقية ٩٨٫٧٪ فى٥٠٪ كحول الإيثانول) في مساحة قدرها ٤×٤ سم يومياً ولاحظ وجود تفرع وسطى فى النسيج الضام وزيادة سمك طبقة Stratum corneum خلال٥-١٠ أيام.

من المعروف أيضاً أن مركب Naled (Dibrom) يسبب حالة إلتهاب الجلد Dermatitis. لاحظ ذلك كل من Edmundson، Davies عام (١٩٦٧) فى تسعة من إناث عمال الزراعة فى حقول الكرازينثيميم ضمن١٢ من إناث العمال. وقد تراوحت هذه الأعراض من إلتهاب متوسط إلى حالة Maculopapular patchy eruptio. أوضحت إختبارات الحساسية أن مركبي Naled هو المسئول عن مشاكل الجلد ولم تظهرأى تأثيرات نتيجة الزيلينأوKBr أوالديكوفول أوالكابتان أوDDT. تأكدت هذه التأثيرات من خلال الدراسة التى قامت بها L. Phillips وآخرون عام (١٩٧٢) حيث أن مركب Hercules ٩٠٠٧ (مركب كارباماتى هو ENT- ٢٧٣٣٤- Gb) يسبب إلتهاب الجلد فى الإنسان. من المثير للإنتباه أن إضافة مركبين آخرين وهما الفورمالدهيد Formaldehyde ومركب Dowco ٢١٤ (O,O – dimethyl – O-٣,٥,٦-trichloro- ٢- pyridlphosphorothioate) يسببان إلتهاب متوسط فى جلد الأرنب (لا تحدث أي تأثير على الإنسان) وقد تأكد ذلك بإختبار Draize rabbit skin irritancy test.

من المعروف أن البيرثريم Pyrethrum يسبب أيضاً إلتهاب فى الجلد (Rickett وآخرون عام ١٩٧٢) ولو أن هذا ليس الفعل الرئيسى للمركب .قام Rickett وآخرون عام (١٩٧٢) بإستخلاص زهور البيرثريم ووجد أن المواد الرئيسية الفعالة التى تسبب إلتهاب فى الجلد ذات وزن جزيىء عالى.

٣.٢ التأثيرات السرطانية والورمية Carcinogenicity - Tumorigenicity

يعتبر السرطان Cancer من الأمراض المخيفة والمفزعة. وتبعاً لهيئة جودة البيئة الأمريكية فى تقريرها السادس عام ١٩٧٥ فإن حوالى٣٦٠ ألف شخص يموتون سنوياً بالولايات المتحدة الأمريكية نتيجة مرض‌السرطان. حوالي مليون شخص تحت العلاج ويتم تشخيص٩٠٠ ألف حالة جديدة سنوياً. حوالي١/٣ هذه الحالات تندرج تحت سرطان الجلد والذي يمكن التعامل معه وعلاجه. وتعطى هذه الأرقام دلاله على أن هناك حوالي٦٠٠ ألف حالة سرطان خطيرة تحدث سنوياً فى الولايات المتحدة الأمريكية. قدرت جمعية السرطان الأمريكية American Cancer Society أن هناك فرد من كل أربعة أفراد يمكن أن يظهر بعض أشكال من السرطان وفى المتوسط واحد من كل٢٥٠ شخص سوف تحدث له الوفاة نتيجة ذلك.

ولمواجهة هذه الإحصائيات المخيفة فإنه من المفهوم أن العامة يتعرضون للعديد من العوامل التى قد تؤدى إلى حدوث السرطان. وفى السنوات الحديثة أصبح من الواضح أن حدوث بعض أشكال السرطان قد يرجع إلى حد كبير إلى عوامل بيئية. وقد قدم الخبراء درجات مختلفة من التقديرات عن تأثير العوامل البيئية (٦٠-٩٠٪) ويتفق الجميع على أن هذه العوامل البيئية تلعب دوراً في غاية الأهمية في إحداث السرطان Carcinogenesis في الإنسان. ويبدو أن الإيضاح الرئيسي لهذا الإستنتاج يرجع إلى النتائج الوبائية فى الإنسان والمبنية على تكرار حدوث السرطان فى مناطق جغرافية وخلال عينات مختلفة من التعداد مثل المهاجرين وكذا من الإرتباطات بمستوى ونظام المعيشة والذي يشمل عوامل أخرى مثل التدخين وطبيعة الغذاء والتعرض لأشعة الشمس... إلى آخره. على سبيل المثال يتعرض الإنسان في اليابان لمخاطر كبيرة فى إظهار سرطان المعدة عن الإنسان فى الولايات المتحدة الأمريكية بينما المهاجرين اليابانيين الذين يعيشون في الولايات المتحدة الأمريكية يظهرون معدلات منخفضة من سرطان المعدة مقارنة بغيرهم الذي يعيشون في الموطن الأصلي (اليابان). هناك إرتباط عكسي خاص بسرطان القولون وسرطان الثدي حيث أن المهاجرين من اليابان وكذا الأهالي الأصليين الذين يعيشون فى الولايات المتحدة الأمريكية يظهرون معدلات عالية عن هؤلاء المقيمين باليابان. مثال جيد آخر بالنسبة لسرطان الرئة حيث يبدو حدوثه أعلى كثيراً فى المدن الكبرى والمناطق الصناعية حتى بعد تصحيح عامل التدخين. وعموماً من المعروف أن المناطق الكثيفة التعداد والمناطق الصناعية تشمل مستويات عالية من الموت نتيجة السرطان مقارنة بالمناطق الريفية.

تمثل مبيدات الآفات والمواد المضافة للطعام Food additives أهم مجاميع كيميائية تستخدم بتعمد من قبل الإنسان وتوجد فى الغذاء على هيئة متبقيات. أيضا وجدت متبقيات مبيدات الآفات فى الهواء وماء الشرب. وعليه تلقى هذا المواد الكيميائية مزيد من الإهتمام من قبل الهيئات الحكومية المسئولة.

وعند إختبار العديد من هذه المواد الكيميائية بجرعات عالية جداً (أعلى جرعات يمكن تحملها) فى القوارض داخل الجسم أظهرت ميل لتكوين الأورام Tumorigenic. برهنت بعض هذه الملاحظات مع الدراسات الوبائية على تأثير البيئة فى إحداث الأورام السرطانية Carcinogenicity مما سبب مشاكل لدى العلماء والهيئات المعنية فى الصعوبة البالغة لإثبات أن أى مادة كيميائية فى البيئة فى الحقيقة ذات تأثير سرطاني Carcinogenic. بعض الأسباب التى تعزى إلى صعوبة تقدير الأمان بالنسبة إلى التأثيرات السرطانية سوف يتم إستعراضها لاحقاً.

اولاً: من الصعوبة بمكان الفصل بين حالة Carcinogensis وحالة Tumorigensis. حيث أن ذلك يعتمد على قدرة إحداث الحالة الخبيثة Malignancy والتي تعنى عدم التحكم فى إنقسام الخلية الجسمية وتشمل تكوين الورم الخبيث Malignant tumor والتى يطلق عليه الأورام السرطانية Carcinogenesis. أما تكوين الورم الحميد Benign tumor فيطلق عليه الأورام الحميدة Tumorigenesis. على سبيل المثال " الورم السرطاني فى الكبد Liver carcinoma " يندرج تحت الحالة الأولى أما حالة Hepatoma فهى تندرج تحت الحالة الثانية. هناك الكثير من الباحثين أفترضوا أن حالة القدرة على إنتقال الورم Transplantability هى علامة للحالة الخبيثة Malgnancy(Andervont، Dum عام١٩٥٢) ولو أن مثل هذه المجهودات لا تعطى دائماً نتائج ثابتة. أعتقد Lemon عام (١٩٦٧) أنه من الصعب أو من المستحيل التمييز بين الورم الحميد والخبيث فى كبد الفئران. وعليه تم تجاهل هذا اللغز المحير فى العديد من الإختبارات التجريبية الحيوانية.

ثانياً: لم يتم الإيضاح الكامل للعلاقة بين الجرعة والتأثير. حيث أشار Weil عام (١٩٧٢) إلى أمثلة للعديد من أنواع العلاقات بين الجرعة والتأثير والتي تم تقديرها تبعاً لطبيعة المادة المحثة Inducer والنسيج المتأثر على الرغم من الحساسية لغيره من العوامل الطبيعية والصناعية. أكثر من هذا ليس من الممكن دائماً تقدير القيمة الحرجةThreshold value أو الجرعة الدنيا Minimum dose لإحداث الأورام السرطانية Carcinogenesis.

ثالثاً: تخصص الأنواع قد يؤدى إلى صعوبة ربط تأثيرات المواد الكيميائية الجديدة على بعض الحيوانات التجريبية مع أمان الإنسان. ويتضمن تخصص الأنواع الإختلافات في طول فترة الحياة. بعض العلماء يركزون على أهمية الإختبارات الأولية التى لا تجرى على الإنسان والبعض الآخر يؤيد إختبارات الحياة الكلية Entire- life tests والتى يمكن إجراؤها مع الفئران وغيرها من الحيوانات ذات فترة الحياة القصيرة.

رابعاً: هناك نقص كبير فيما يختص بالنتائج الوبائية على حالات الإنسان والتى قد تدفعنا إلى البحث عن عمل خطوط إرشادية خاصة بأنواع الحيوانات التجريبية. ولو أن هناك العديد من المواد الكيميائية من وجهة النظر الوبائية تتضمن حالات Carcinogens إلا أنه ليست بالضرورة أن تسبب كل هذه المواد الكيميائية الأورام السرطانية في الحيوانات تحت ظروف إختبار مشابهه للظروف الوبائية (National Researsh council, Food Protection Committee عام ١٩٦٠).

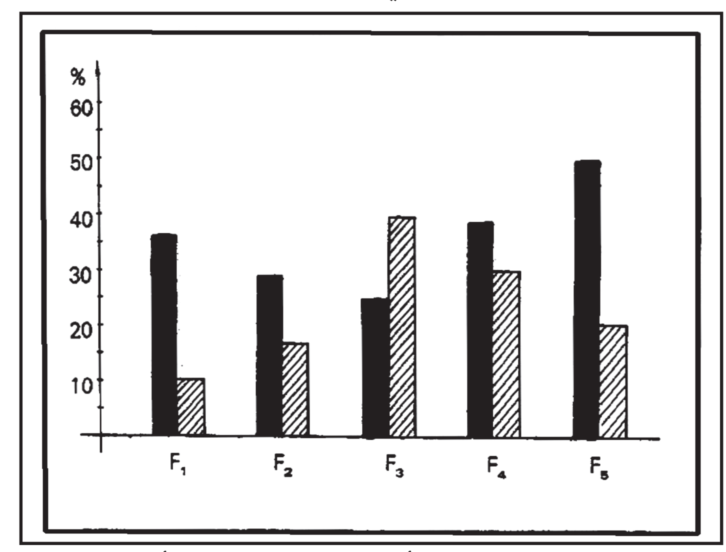
على الرغم من هذه الصعوبات إلا أن فوائد التجارب الحيوانية والدراسات الوبائية لا يمكن إنكارها. القليل من مبيدات الآفات يمكن أن تكون مسببات لأورام سرطانية Carcinogens. ولو أنه لا توجد حتى الآن طريقة عالمية مستقرة ومقبولة لتقييم وإختبار هذا التأثير ويفترض حساب عامل الأمان Safety Factor على إعتبار أن القيمة من١٠٠- ٥٠٠ ضعف مستوى التأثير الأدنى ويعتمد ذلك على طبيعة التأثيرات البيولوجية (Weil عام ١٩٧٢).

مازالت قدرة المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية على إحداث التأثيرات السرطانية محل تساؤل. قام كل من Kemeny، Tarjan عام (١٩٦٦) وكذا Tarjan، Kemeny عام (١٩٦٩) بإجراء دراسات التغذية طويلة المدى لعدة أجيال لدراسة تأثيرات DDT على الفئران التى عوملت مع الغذاء بجرعة مقدارها ٢،٨-٣ جزء في المليون من مركب p, p’ – DDT والتى تمثل ٠,٤-٠,٧ مللجم/كجم/يومياً وقد لوحظ زيادة في حدوث ظاهرة اللوكيميا Leukemia والأورام وكانت هذه الزيادة معنوية بالنظر إلى المقارنةوذلكفي كل من الجيل الثاني والثالث. ومع الجيل الخامس ظهرتحالة الورم السرطاني في الرئة Pulmonary carcinoma بزيادة قدرها ٢٥ ضعف، ولو أنه لم يظهر أى تأثيرات على التكاثر. لم يتضح الغرض من تجارب تعدد الأجيال بشكل مؤكد حيث تعرضت الأبناء مباشرة للددت كما تعرضت بطريق غير مباشر نتيجة تسمم الأمهات. قام Innes وآخرون عام (١٩٦٩) بتقييم عدد من مبيدات الآفات لمدة جيل واحد وأشار إلى المواد الكيميائية التى أحدثت زيادة معنوية في أورام كبد الفئران (جدول٨-٤). ولو أن الجرعة المستخدمة منDDT كانت مرتفعة (أقل من قيمة LD_{50} ولكنها أعلى كثيراً من معدل التناول اليومي المحسوب Calculated daily intake في الإنسان (والذي يبلغ تقريباً ٠,٥ ميكروجرام/كجم/يومياً) إلا أن هذه الدراسة أوضحت أن DDT يسبب ورم كبدى Hepatoma فى الفئران. ولو أن هناك ثغرة كبيرة بين ما تم التوصل إليه وحالة الأورام السرطانية المعروفة

جدول (٨- ٤) مبيدات الآفات التى تسبب زيادة فى أورام الكبد فى الفئران

Chemical	Use[a]	Daily dosage[b] Mg/kg	Daily dosage[b] ppm[c]	Vehicle
PCNB	F	464	1206	0.5 % gelatin
p,p’- DDT	I	46.4	140	0.5 % gelatin
Mirex	I	10	26	0.5 % gelatin
Avadex®	F	215	560	0.5 % gelatin
Ethylselenac	F	10	26	0.5 % gelatin
Ethylene thiourea	F	215	656	0.5 % gelatin
Chlorobenzilate®	I	215	603	0.5 % gelatin
Strobane®	I	4.64	11	0.5 % gelatin
Bis(2-chloroethyl)ether	I	100	300	Distilled water
N-(2-Hydroxyethyl)hydrazine	H	2.15	5	Distilled water
Bis(2-hydroxyethyl)dithio-carbamic acid, potassium salt	F	646	1112	0.5 % gelatin

ولو أنه لم يتضح بشكل قاطع قدره DDT على إحداث الأورام السرطانية (حتى السبعينات من القرن الماضي وقد تأكد ذلك الآن) إلا أنه قد تم إثبات القدرة على إحداث الأورام Tumorigenic سواء كانت خبيثة Maliganant أو حميدة Benign من خلال التعرض المستمر لعدة أجيال في الفئران بإستخدام DDT. وقد أشار Tomatis عام (١٩٧٠) إلى حدوث الأورام Tumors في الجيل الثاني للفئران (سلالة BALB/c) مع المعاملة بجرعة مقدارها ٢،٨–٣جزء في المليون من DDT. كما وجد Tomatis وآخرون عام (١٩٧٢) خلال تجربة لمدة جيلين في الفئران حدوث أورام في الكبد ولم تظهر أورام ليمفاوية Lymphomas أو سرطان فى العظام Osteomas أو أورام في الرئة حيث زادت أورام الكبد عند جميع مستويات (٢،١٠،٥٠،٢٥٠جزء في المليون مع الغذاء) الددت كما تظهر في السن المبكرة. وتبعاً لما أشار إليه Tomatis وآخرون عام (١٩٧٢) ظهرت هذه الأورام بشكل نموات عنقودية متميزة ومضغوطة وليست مفلطحة تحيط بالبرانشيما Parenchyma أو نموات عنقودية في الكبد نفسه تبدو في شكل غدي أو على هيئة حواجز.



شكل (٨-١) هستوجرام يوضح حالة Hyperplasia ، وأضرار Dystrophic فى الأنسجة الجينيه خلال خمسة أجيال للفئران المعاملة بجرعة مقدارها ١ ميكروجرام/فأر/يومياً بالددت خلال أنبوب معدى. تظهر تغيرات حالة Hyperplasia (فى الأعمدة ذات الخطوط المتقطعة) وهى تغيرات معنويه بينما أضرار Dystrophic (أعمده مصمته) لم يتم تحليلها إحصائياً . وتعتبر حاله Hyperplasia المرحله الأولى فى تطور الأورام الخبيثة (Shabad وآخرون عام ١٩٧٢).

ليس من الإنصاف الإشارة إلى أن الدراسات الخاصة بالددت ومشابهاته لا توضح الخصائص الخاصة بتكوين الأورام الخبيثة (هذا الرأى تأكد الآن بشكل قاطع حيث تندرج هذه المجموعة تحت قسم المركبات المسببة للأورام السرطانية) لوجود بعض الحالات القليلة التي لا تظهر هذا التأثير. لم يلاحظ Ortega وآخرون عام (١٩٥٦) وكذا Ottoboni عام (١٩٦٩) أى تأثيرات للددت على إظهار الأورام السرطانية فى الفأر نظراً لأن هذه الدراسات قد أجريت لسوء الحظ على فترة زمنيه قصيرة.

على العكس من ذلك وجد Laws عام (١٩٧١) أن الددت مركب ليس له خصائص إظهار تكوين الأورام Antitumorigenic بمعدلات قادرة على إحداث هذا التأثير في الجرذان. حيث عرضت هذه الحيوانات بجرعة مقدارها ٥،٥ مللجم/كجم/يومياً بالمادة النقية من الددت (تم تناولها مع الغذاء بمقدار٣٣،٣

مللجم/كجم). وقد بلغ معدل حدوث أورام تحت الجلد٩٢،١٪ فى حالة DDT المعامل مع الفيران،١٠٠٪ فى المقارنة. ضمن٨٩ حيوان تناولوا DDT لم يظهر٧ منهم أى أورام خلال التجارب. أكثر من هذا فإن الفئران التى تناولت DDT عاشت فترة أطول. هناك بعض الدراسات القليلة التى توضح أن الحيوانات المعاملة بالددت أقل قدرة فى إحداث السرطان بالنظر إلى غيره من المركبات القادرة على إحداث هذا التأثير وقد يرجع ذلك بسبب قدرة DDT على حث ميكانيكيات التمثيل الهدمى الكروموسومى فى الكبد. على سبيل المثال درس Okey عام (١٩٧٢) هذا التأثير بإستخدام مركب Dimethylbenzan thracene المعروف بقدرته على إحداث أورام الثدى ضد الفئران. تحدث تركيزات *p,p'*-DDT فى الغذاء بمعدل أقل من١٠ جزء فى المليون نقص معنوى فى حدوث الأورام. يجب أن يكون فى الحسبان أن تأثيرات الحث يمكن أن تتضاعف. وعموماً فإن الحث يعمل دائماً على خفض خطر المواد المسببة للسرطان مباشرة نظراً لأن التحول التمثيلى يعمل على هدم هذه المواد ولكن هناك مواد أخرى تكون لنواتجها التمثيلية القدرة على إحداث الأورام السرطانية (نواتج تمثيل التربتوفان) وعليه فإن عملية الحث تزيد من مستوى الخطر.

بعض مشابهات DDT تعتبر من الوجهة العملية ذات بعد طبى كمركبات قادره على أن تكون عوامل مضادة للتأثير السرطانى Anticarcinogenic agents تحت ظروف ترتبط بالتغير الوظيفى لقشره الادرينال أو تكون عوامل علاجيه للمرضى المصابين بمرض Adrenal carcinoma. الفعل الاستيرويدى المضاد للمشابه *o,p'*-DDD تم الإشارة إليه حيث يعمل على وقف إفراز بعض إستيرويدات قشرة الأدرينال ويعمل على خفض التأثير الهرمونى لقشرة الأدرينال من خلال خفض وظيفة التنبيه لهرمون ACTH. المعاملة بجرعات عالية من المشابه *o,p›*-DDD تظهر حالة خاصة بـ Chemical adrenalectomy. مثل هذه المعاملة قد يكون لها تأثيرات علاجيه للعديد من الآثار الجانبية للخلل فى وظيفة غدة الأدرينال وتشمل حالات Pulmonary metastases (Pervodchikova وآخرون عام ١٩٧٢) وغيرها من الأعراض الثانوية مثل هرم العظام وإفراز Ketosteroids فى البول (Helson وآخرون عام ١٩٧١).

تبدو الدراسات على المبيدات الحشرية الكلورونية العضوية الأخرى أقل أتساعا. إختبرت مشابهات BHC من خلال العلماء اليابانيين. حيث قام Nagasaki وآخرون عام (١٩٧١) بتغذية الجرذان على جرعات٦،٦٦،٦٦٦ جزء فى المليون من المادة النقية لمركب BHC ولاحظ ظهور أورام فى الكبد خلال ٢٤أسبوع فى جميع الجرذان المغذاة على جرعه مقدارها٦٦٦جزء فى المليون. ثم قام بعد ذلك عام (١٩٧٢) بمقارنة تأثيرات المشابهات الأربعة لد BHC ووجد أن الالفا BHC فقط يحدث أوراما فى كبد الجرذان عند جرعات من٢٥٠-٥٠٠ جزء فى المليون مع الغذاء بعد ٢٤ أسبوع ظهرت نتوءات لونها أصفر ذات قطر من ٠،٣— ٢ سم مع المشابه ألفا عند التعرض لهذه الجرعات ولم تظهر أى تأثيرات ورميه مع المشابه بيتا وجاما ودلتا وكذا مع نواتجهم التمثيلية خاصة على الذكور. هذه الدراسات توضح بشكل قاطع أن المشابه ألفا BHC هو الأكثر نشاطاً فى إحداث حاله Heptatoma فى الجرذان.

تعتبر الدراسات الخاصة بتأثير المبيدات الحشرية التى تندرج تحت مجموعة السيكلودايين محدودة. وتبعاً لما أشار إليه Innes وآخرون عام (١٩٦٩) فإن مركبى Mirex، Strobane أظهرا بشكل مؤكد قدرة على إحداث الأورام Tumorigenic بينما لم يظهر مركب Telodrin، Thiodan (Endosulfan) هذه القدرة على جرعات,٢١٥ مللجم/كجم (,٦٤٦ جزء فى المليون)، ١مللجم/كجم (٣جزء فى المليون) على الترتيب وذلك تحت ظروف التغذية خلال أنبوب معدي لمدة ٢٨يوم (أو فى الغذاء بعد ٢٨ يوم).

فى الفئران هناك ما يثبت أن كل من الالدرين والديلدرين والاندرين لهما أنشطة متوسطة كمضادت لتكوين الأورام Antitumorigenic.حيث قام Deichmann وآخرون عام (١٩٧٠) بتغذية الفئران على أغذية تحتوى على تركيزات٣٠،٢٠أو٥٠ جزء فى المليون من الألدرين أو الديلدرين أو تركيزات٢،٦ أو١٢ جزء فى المليون من الأندرين لحوالى٩٠٠ من فأر الألبينو Albino rat خلال فترة حياتها. ولوحظ أن متوسط فترة حياة الإناث المغذاه على٥٠ جزء فى المليون من الألدرين والديلدرين بلغت حوالى١٣، ١٦،٦ شهر على الترتيب مقارنة بفترة حياة الأفراد غير المعاملة والتى بلغت حوالى١٩،٥ شهر. لوحظ حوالى ٢٥٧ ورم من جميع الأنواع فى حوالى٧٩٣ فأر معامل وكذا ٧٩ ورم فى عدد١٦٣ فأر غير معامل. إرتبط هذا الإنخفاض فى حدوث الأورام مع زيادة النشاط الكبدى فى الفئران المعاملة. وكانت أغلب هذه الأورام فى الرئة وأنسجة الثدى والعقد الليمفاوية والكبد والكلى. بينما لم يلاحظ Treon عام (١٩٥٦) أى علامات للأورام السرطانية فى الفئران المغذاه على تركيزه١،٥، ١٠٠، ٢٥،٥٠ جزء فى المليون من مبيد الإندرين خلال عامين من التغذية. كان معدل حدوث الأورام فى الحيوانات المعاملة مماثل لما هو موجود فى الأفراد المقارنة. كما قام Caloval وآخرون عام (١٩٧٢) بتعريضه جرعات من١٠مللجم/كجم من مبيد الهبتاكلور لمدة عامين إلى٩٥ فأر رضيع Suckling rat وقارن حدوث الأورام بعد١٠٦–١١٠ أسبوع مع الفئران غير المعاملة (التى تناولتزيتذرة فقط).ومن هذه الدراسة تم إستنتاج أن الهبتاكلور لا يعتبر مركب قادر على إحداث الأورام السرطانية ولم تظهر من هذه الدراسات أى فروق معنوية من وجهة النظر الإحصائية.

وحتى بداية الثمانينات لم تكن الدراسات الخاصة بدراسة قدرة المبيدات الفوسفورية العضوية والكارباماتية على إحداث الأورام السرطانية غير مكتملة. وقد توصل Alekseev،Andrianova عام (١٩٧٠) إلى الإستنتاج الذى يشير إلى أن مركب الكارباريل قادر على إحداث الأورام السرطانية فى الفأر. حيث تم تغذية الفئران بجرعة مقدارها٣٠ مللجم/كجم من الكارباريل أو معاملة٢٠ مللجم من الكارباريل فى أقراص بارافينية زرعت فى الأنسجة الخلوية تحت الجلد. ولوحظ ظهور٦ أورام فى ٢٢ فأر بعد ٢٢ شهر مقارنة بورم واحد لكل ٤٦ فأر من المقارنة. وأشارا إلى أن الأورام الملاحظة لها خصائص خبيثة Malignant. والأمر يحتاج إلى إيضاح أكثر لتأكيد هذا الإستنتاج. نقص النتائج الخاصة بالمبيدات الفوسفورية يعتبر من الأمور المدهشة نظراً لأهمية هذه المجموعة من المبيدات على إعتبار أنها بديل المبيدات الثابتة الكلورونية العضوية.

وقد قام Innes وأخرون عام (١٩٦٩) بحصر الأورام السرطانية للعديد من المبيدات الحشرية من خلال المعاملة اليومية بأعلى مستويات يمكن تحملها بالنسبة للفئران ومتابعة حدوث الأورام الكبدية بعد١٨ شهر. وقد وجد أنه ضمن المبيدات الحشرية الهامة التى لم تظهر أى ميل لتكوين الأورام فى هذه الإختبارات هى: Piperonyl butoxide–Carbryl –Isopropyl –N- methylcarbamate (فى المذيب)– Thiodan –Telodrin –Isolan –Phenothiazine –Rotenone. ولا يرجع السبب إلى عدم قدرة هذه المواد فى إحداث الأورام السرطانية وإنما إلى قلة النتائج المتاحة.

وقد يكون مركب Aramite (مبيد أكاروسى على الفاكهة والمحاصيل الغذائية) هو المركب الذى أظهر بعض التساؤلات من حيث قدرته على إحداث الأورام السرطانية. وفى هذا الصدد لاحظ Oser، Oser عام (١٩٦٠) ظهور عقدة ورمية Hyperplasia فى٢٠ فأر تم تغذيتها على جرعة مقدارها٥٠٠ جزء فى المليون من مبيد Aramite لمدة عامين. كما وجد Popper وآخرون عام (١٩٦٠) وجود تقرحات كبدية فى الفئران المغذاه على١٥٨٠ جزء فى المليون من مبيد Aramite ، منهم إثنان من ٢١ فأر أظهرت تغيرات باثولوچية إندرجت تحت الأورام الخبيثة . كما درس Sternberg وآخرون عام (١٩٦٠) تأثير Aramite فى الكلاب المغذاه على٥٠٠– ١٤٢٩ جزء فى المليون لمدة أكثر من ٣ سنوات ولاحظ وجود حالة Carcinomas فى القنوات الصفراوية Biliary tract. كما تأثر تركيز الصفراء والحوصلة الصفراوية والقنوات العامة.

أخيراً فإن السؤال المطروح عن قدرة المبيدات الحشرية على إظهار الأورام السرطانية يجب النظر إليه مرة أخرى فى هذا المكان. ويمكن القول أن السمات الأساسية لمعظم المبيدات الحشرية هى:-

١- تسبب المبيدات الحشرية زيادة فى حدوث الأورام فى الجرذان والفئران داخل جسم الحيوان

٢- لوحظ تكوين الأورام بشكل خاص فى الكبد وعند الجرعات العالية التى يظهر فيها الحيوان بعض علامات التسمم

٣- عدا بعض الحالات القليلة مثل التوكسافين والكلوردان النقى فإن معظم الأورام التى تسببها المبيدات الحشرية لا تسبب زيادة فى التكرار الطفرى Frequencies of mutation وقد تأكد ذلك من خلال إختبارات إحداث الطفرات بإستخدام الميكروبات مثل إختبار إيمس Ames test.

٤- وجد أن هذه المبيدات لا تتفاعل مع DNA أو تظهر سمات فسيوكيميائية توضح أنها لا تتفاعل مع DNA.

مع زيادة حدوث أورام فى كبد الجرذان قامت مجموعة International Expert Advisory Group عام (١٩٨٣) بربط هذه الظواهر مع مخاطر حدوث الأورام السرطانية فى الإنسان والتوصل إلى مايلى:- (فضلت الإشارة إليه كما جاء فى متن التقرير المعد من خلال هذه المجموعة)

It is now well established that some chemicals induce tumors only in mouse liver while others appear to produce tumors at other sites as well or in other species, and certain substances induce a preponderance of Type B lesions (hepatocellular caracinomas) in mouse

liver while others produce primarily or exclusively Type A lesions (hepatocellular adenomas). The issue is further complicated by the fact that certain chemicals found to induce mouse hepatomas produce negative or equivocal results in the short- term tests of genotoxicity and other tests indicative of carcinogenesis while other substances produce clearly positive results. Moreover, results obtained with different genotoxicity tests for specific chemicals do not always agree with each other .

Several strains of laboratory mice, including the B٦C٣FI, have very high and variable spontaneous tumor incidences. Irrespective of wheter this is a result of genetic susceptibility or environmental Factors, or both, it indicates that mouse liver contains a significant population of « initiated « or latent tumor cells. These cells would be expected to be susceptible to the promoting effects of cellular proliferation associated with chronic cytotoxicity. A similar susceptibie population does not appear to exist in human livers in the Western hemisphere. Therefore, the relevance to human populations at least in these regions of such enhancement of spontaneous tumor incidences in the mouse is questionable.

Against this background it is difficult to generalize on the health significance of the wide spectrum of available literature data on chemically induced mouse liver tumors. In assessing the regulatory significance of such findings the full range of relevant toxicity data on the substance under consideration must be carefully evaluated and its biological significance critically assessed before any rational conclusions can be drawn.

بالنسبة للسؤال المطروح حول عدم تفاعل هذه المبيدات الحشرية مع DNA **والاستجابة السلبية لإختبارات تقييم القدرة على إحداث الطفرات** Mutagenicity **فإنه يمكن القول أن هذا السلوك هو عبارة عن محفزات نموذجيه لإحداث السرطان** Typical cancer promoters (Chang، Trosko) **عام وكذا** Telang **وآخرون عام ١٩٨٢). وعموماً يحدث السرطان فى مراحل متعددة بأسباب مختلفة. وقد قام كل من** Weisburger، Williamss **عام (١٩٨٠) بتقسيم جميع المواد الكيميائية المسببة للسرطان إلى مرتبتين رئيسيتين هما المواد المسببة للسمية الوراثية** Genotoxic carcinogens Genotoxic agents **والقسم الثانى هو** Epigenetic agents **. وتعرف مركبات المرتبة الأولى بقدرتها على تغيير** DNA **مباشره وعليه يشار إليها دائماً بالبادئات** Initiators **بينما المرتبة الأخرى تشمل العديد من أقسام المركبات التى لا تهاجم** DNA **مباشرة ولو أنها قد تؤثر على نشاط** DNA **فى مرحله ثانيه أو بشكل ثانوى. المجاميع الرئيسية التى تندرج تحت عوامل** Epigenetic agents **تمثل مرحله صلبه من مسببات السرطان (مثل الأسبستوس** Asbestos**) والهرمونات ومثبطات المناعة** Immunosuppressors **ومركبات** Cocarcinogens **وكذا المحفزات** Promoters**. وتعرف مركبات** Cocarcinogens **بأنها المركبات التى لا تعمل كبادئات أو محفزات ولكن لها القدرة على تحوير وتطوير التحول التمثيلى من غير البادئات** Nonininitiators **إلى البادئات** Initiators**. تعمل هذه الأنواع من المركبات على زيادة الفعل الإبتدائى عند تناولها بالتزامن مع أو قبل أى بادىء** Initiator.

المحفزات Promoters هى عبارة عن عوامل تزيد أو تقوى من التعبير الورمي السرطاني لعوامل السمية الوراثية Genotoxic agents عندما يتناولها الحيوان فقط بعد المعاملة. عرفت مركبات Phorbol esters (TPA)، Saccharin، Anthralin، Phenol bile acid إلى آخره كمحفزات متميزة. لم يفهم بعد بشكل كامل سبب تحفيز حالة السرطان. ضمن أحد الأفكار الجيدة فى هذا الصدد هى نظريه إتصال الخلية بأخرى Cell-cell communication (Chang، Trosko عام١٩٧٨، Telang وآخرون عام ١٩٨٢). والأمر الأكثر إثارة للجدل فى هذه النظرية أن هناك العديد من الخلايا البادئة Initiated cells لا تتطور إلى خلايا سرطانية فى الأفراد الأصحاء نظراً لأنها تحاط بخلايا عاديه وذلك لأنه خلال إتصال الخلية بخليه أخرى يتم الإمداد بمواد ضرورية من الخلايا البادئة حتى تحافظ على وظائف الخلايا العادية. يتم الاتصال خلال مسافات إتصال Gap Junctions تسمح بمرور مواد ذات وزن جزيئى أقل من٨٠٠ حتى يمكن مرورها. يتم التحكم فى فتحات مسافات الإتصال من خلال أيونات الكالسيوم Ca^{2+} ومن المحتمل أن يتم ذلك أيضاً من خلال منظمات أخرى لسطح الخليه Cell surface modulators . أظهرت العديد من المحفزات تأثير على ميكانيكية إتصال الخلية بخليه أخرى (Telang وآخرون عام١٩٨٢، Enomoto وآخرون عام١٩٨١، Tsushimoto وآخرون عام١٩٨٣) . وتبعاً لهذه الدراسات التى قام بها هؤلاء العلماء فإن مبيدات DDT، Lindane، Chlordane تندرج تحت المحفزات من خلال إختبارات التمثيل التى أجريت خارج جسم الكائن الحى In vitro.

بالنظر إلى غياب الميل لإحداث الطفرات فى معظم مبيدات الآفات ونظراً للنتائج الإيجابية لإختبارات التحفيز داخل الجسم In vivo (Peraino وآخرون عام ١٩٨٢) وخارج الجسم In vivo (Tsushimoto وآخرون عام١٩٨٣، Telang وآخرون عام١٩٨٢) يمكن إستنتاج أن كل من DDT، BHC يعملان كمحفزات Promoters أكثر منها كبادئات Initiators. ولابد من الحذر فى أن تقسيم المركب كمحفز لا يعنى النظر إليه تلقائياً كمركب آمن أو أنه أفضل من إدراجه تحت قسم البادئات. حينما يتطور السرطان بأى من الأفعال السابقة (تحفيز أو ابتداء) ليس هناك إختلاف فى السبب المحدث لذلك. أكثر من هذا فإن المحفزات لها القدرة على إحداث تأثير ثانوى بالنسبة للتعبير الچينى الناتج من التغيرات فى نشاط DNA . وعليه فإنه من وجهة نظر الأفعال السامة الوراثية فإن المحفزات قد تسبب أضرار وراثية.

تبعاً لما أشار إليه Pilot عام (١٩٨٤) هناك مظهرين يوضحان إختلاف المحفزات عن البادئات بالنظر إلى تقدم وتطور مظاهر التأثيرات السرطانية. واحد من هذه المظاهر يندرج تحت الطبيعة العكسية لفعل المحفز فى المراحل المبكرة والثانى هو الوجود الواضح للجرعة الحرجة Threshold dose لكل محفز لإحداث السرطان. يبدو الإعتبار الثانى أكثر أهميه حيث أنه يتضمن إمكانية إختبار الجرعات المسموح بها Allowable doses كمحفزات بمستوى أقل من التى تحدثه المخاطر السرطانية المتوقعة.

بالنسبة إلى وبائية الأمراض السرطانية فى الإنسان يمكن الحصول على رؤية عامه تمثل الإتجاه العام فى إرتفاع أو إنخفاض حدوث الأنواع المختلفة من السرطان. فى الولايات المتحدة الأمريكية

يبدو أن الاتجاه العام لحدوث سرطان الكبد منخفض للغاية بمعدل ١،٥ لكل ١٠٠ ألف نسمه. وفى الحقيقة يعتبر هذا الاتجاه هو الأقل عند المقارنة مع العديد من الدول الأخرى (IARC عام ١٩٧٤). حدوث سرطان الكبد أعلى كثيراً فى قارتى أفريقيا وآسيا. ومن الأمور المعنوية أن سرطان الكبد يبدو أعلى فى الأشخاص الذين يتناولون المشروبات الكحولية أو المصابين بفيروس الكبد Hepatitis virus.

قد يرجع تطور الموقف عن مخاطر مبيدات الآفات فى إحداث السرطان للإنسان إلى:

١- تعمل معظم مبيدات الآفات كعوامل محفزه.

٢- لا يوجد قناعه مؤكده توضح أن الزيادة فى سرطان الكبد فى الإنسان تتم تحت ظروف إستخدام مقننه.

على العكس من ذلك فإن الكثير ما زال مجهولاً عن ميكانيكية الأورام السرطانية. وبالنظر إلى التأثير القاطع للعوامل البيئية والتى تتضمن التأثيرات الواضحة للمواد الكيميائية المسببة للأورام السرطانية Chemical carcinogens فى الإنسان يبدو أنه من الحكمة إستمرار الحذر والوقاية والتدخل الدائم لقيد إستخدام مبيدات الآفات المسببة للأورام السرطانية . وعلى الجانب الآخر هناك إدراك كامل على أن تقيم أورام الكبد فى الفئران يحتاج إلى عمليه تصحيح. ويجب أن يتم إستكماله ببعض الإختبارات داخل وخارج الجسم وذلك قبل القطع بقدره المادة الكيميائية على إحداث السرطان.

بالنظر إلى تقيم قدره أى مبيد حشرى على إحداث السرطان يجب معرفة أن النتائج دائماً ما تكون غير واضحة حتى لدى المتخصصين. جميع الطرق والجرعات المستخدمة فى الغالب تؤدى إلى نتائج متضاربة وعليه فإنه من الصعوبة التوصل إلى مضمون عام للقدرة على إحداث الأورام السرطانية. أحد النقاط المطلوبة فى هذا الصدد لإصلاح هذا الوضع هو التقييم الأولى للكثير من المبيدات الحشرية الكيميائية لدراسة ميلها لإحداث الأورام السرطانية على حيوانات التجارب بجرعات عالية وذلك خلال الفترة الكاملة لحياة الحيوان. ولم تظهر الدراسات الوبائية حتى الآن نتائج مؤكدة فى هذا الخصوص. أشار على سبيل المثال Durham عام (١٩٦٣) إلى أنه من خلال الدراسات الموسعة التى أجريت فى منطقة Wenatchee ، Wahington فى الفترة من١٩٣٧ إلى١٩٤٠ لوحظ أن حوالى ١٢٣١شخص عاشوا وعملوا فى مناطق زراعة التفاح قد تعرضوا لكميات كبيره من زرنيخات الرصاص ولم يظهر أى تعرض لأورام سرطانية. وقد يكون هذا الأمر مستغرب إذا علمنا أن مركبات الزرنيخات محدثه للسرطان (هناك تقارير مختلفة تشير إلى ظهور سرطان الكبد والجلد على العاملين بمزارع الكروم فى ألمانيا). هناك العديد من الأمثلة التى توضح الصعوبة فى الحصول على نتائج تختص بالدراسات الوبائية عن تأثير المناطق البيئية فى وجود المواد المسببة للسرطان. ويتضمن ذلك أهم هذه المواد المسببة للسرطان وهى الأفلاتوكسينات Aflatoxins (Wogan عام ١٩٦٩) .

الإعتبار الثانى أن هناك بعض المناقشات المتضاربة عن تأثير إرتباط الجرعة مع التأثير وهى نقطه غاية فى الأهمية. وكما أشار Weil عام (١٩٧٢) أن الطريق السليم لتقدير أمان أى ماده كيمائية

يحتاج إلى تصحيح تصميم التجارب. وتعتمد عوامل الأمان السليمة على إستقراء Extrapolation مثل هذه العلاقات.

النقطة الثالثة أنه من المفضل إستخدام أكثر من نوع واحد من أنواع الثدييات وبأعداد كبيره (أكثر من ١٠٠ فرد لكل جرعه مع أى ماده كيميائيه وفقاً لتوصيات هيئة FDA). مازال تخصص الأنواع Species specificity نقطة لا يمكن التنبؤ بها حتى الآن. وقد أشار Epstein عام (١٩٧٠) إلى مثال لمركب Thalidomide والذى يسبب تأثيرات Teratogenic فى الإنسان بجرعة مقدارها ٠،٥ مللجم/كجم/يوماً (الجرعة الدنيا المعروف إحداثها لهذا التأثير) بينما الجرعات المقابلة فى الجرذان– الفأر– الكلاب– الهامستر هى ٣٥٠،١٠٠،٥٠،٣٠ مللجم/كجم/يومياً على الترتيب. وعليه فإن الإنسان أكثر الأنواع حساسية لمركب Thalidomide. أيضاً لوحظ أن مركب ٢- napthylamine المعروف بقدرته على إحداث سرطان المثانة لا يؤثر إلا على الإنسان والكلاب حيث لا يسبب أى خصائص سرطانية على الفئران والجرذان وخنازير غينيا والأرانب. بالنظر إلى المبيدات الحشرية فإن الجرذان على سبيل المثال أكثر حساسية تجاه المبيدات الكلورونيه العضوية من الفئران.

النقطة الرابعة هى أنه عند تقييم قدرة اى مبيد على إحداث الضرر فإنه من الضرورى إجراء دراسات تمثيلية لتقدير الطبيعة الحقيقية للمادة المسببة للسرطان داخل جسم الحيوان. ويجب أن تختبر إمكانية الملوثات السامة مثل Polychloro-p-benzodioxins، Benzofurans أو الملوثات التى قد تكون مسرطنة داخل جسم الحيوان مثل Ethylene thiourea .

فيما يلي طرق تقدير التأثير السرطاني وفقاً لوكالة حماية البيئة الأمريكية (EPA) بالتعاون مع معهد السرطان الوطنى (NCI).

× الحكم على قدرة المادة الكيميائية في إحداث السرطان

Judgment of Chemical Carcinogenicity

تم تطوير الخطوط الإرشادية لبروتوكول الإختبار من خلال معهد السرطان الوطنى (NCI). يجب أن يستمر الإختبار لفترة تتفق وطول فترة حياة الحيوان. يتم إختيار الجرعات أعلى من أقصى مستوى يمكن تحمله Maximum tolerated level حيث لا تظهر أى أعراض للتسمم. وفى الحقيقة عند الجرعة الأعلى تظهر علامات متوسطة للسمية مثل نقص وزن الجسم والتغيرات في نسبة وزن الكبد إلى وزن الجسم... إلى آخره. يمكن قبول النتائج الإيجابية التى توضح الزيادة المعنوية إحصائياً في معدل إحداث السرطان مع إرتباطها بالجرعة كبرهان أو دليل لحدوث الأورام السرطانية. وترجع الإحتياطات السابقة إلى إختلافات الحساسية للسرطان بإختلاف نوع الحيوان. بالنظر إلى قدرة النتائج الخاصة بحدوث السرطان في الإنسان فإن النتائج المؤكدة أو المقترحة فى الإنسان يجب أن تؤخذ بإهتمام شديد حتى لو كانت أقل إستكمالاً من النتائج على الحيوان.

إذا توفرت الإيضاحات الوبائية التى تظهر أن المادة الكيميائية مسببة للسرطان في الإنسان (مثل مركب Monomer of vinyl chloride) فإن هذا الإيضاح يكون كافى لإدراج المركب تحت قسم المركبات

المشتبه إحداثها للسرطان Suspected human carcinogen. بعد إجراء الإختبارات التأكيدية على حيوانات التجارب قد ينتقل المركب إلى مرتبة أخرى وهى القدرة على إحداث السرطان Definite human carcinogen إذا كانت النتائج المتحصل عليها إيجابية.

إستخدمت المجموعة التابعة لوكالة حماية البيئة الأمريكية والتى تختص بتقييم التأثيرات السرطانية (EPA –CAG) Cancer Assessment Group أنواع أخرى تفصيلية لتقييم القدرة على إحداث السرطان. بعض أنواع الإختبارات خارج الجسم كانت لها فائدة في تحقيق هذا الغرض. هناك نوعين من إختبارات تقييم القدرة على إحداث السرطان هما إختبار إيمس Ames test وكذا إختبار تقييم إصلاح DNA أو ما يطلق عليه DNA repair assay (Ahmed وآخرون عام١٩٧٧). توضح هذه الإختبارات ما إذا كانت المادة الكيميائية ذات قدرة في التأثير على DNA ووظائفه. تم تطوير إختبارين آخرين خارج الجسم إحداهما يطلق عليه طريقة تقييم المحفز Promoter assay method (Yotti وآخرون عام١٩٧٩، Williams وآخرون عام١٩٨١) وهو مصمم لإختبار قدرة المركبات لتحفيز تطور السرطان هناك وسيلة أخرى لإختبار قدرة المواد الكيميائية على حث السرطان من خلال تقييم قدرتها على تحول أو نقل الخلايا ويطلق عليها طريقة التحول أو النقل Transformation. وتتميز الخلايا المتحولة بشكلها المغزلى والتى تقاوم الخلايا العادية ذات الشكل الدائرى وكذا بميلها للتجمع مقارنة بالخلايا الطبيعية في المزرعة والتى يفترض أنه ذات طبقة واحدة في إختبار تقييم التحول.

ظهور نتائج إيجابية في أى من هذه الإختبارات لا تعطى دلالة فورية على قدرة المركب على إحداث الأورام السرطانية ولعل تراكم مجموعة من النتائج الإيجابية يوضح هذه القدرة.

٤.٢ إحداث الطفرات والتشوهات الخلقية Mutagenicity and Teratogenicity

تمثل التأثيرات الطفرية النتيجة النهائية للخلل الجينى Genetic impairments الذى تسببه الكيميائيات. وحيث أن التأثير الطفرى يحدث على المستوى الخلوى (خاصة بالنسبة للحمض النووى DNA الكروموسومى وغيره من المواد الخلوية والنووية المرتبطة بوظيفة إنقسام الخلية) ، فإنها قد تسبب قدرة على إحداث الأورام السرطانية من خلال العمليات الجسمية. ولو أن علماء الطفرات ركزوا معظم جهودهم في إكتشاف معدلات الزيادة في الطفرات الجينية (وفى حالات قليلة معدلات النقص) عن المستوى الطبيعى إلا أن طرق التقدير كانت محدودة إلى درجة كبيرة. وعموماً فإن قدرة مبيدات الآفات على إحداث الطفرات تم دراستها مستقلة عن إحداث الأورام السرطانية.

ماهى الطفرات؟ بشكل عام تتضمن الطفرات جميع العمليات الوراثية الجينية الشاذة وتشمل إنقسام الخلية الجسمية الشاذ. وبمفهوم أكثر تحديداً تتراوح الطفرات مابين التغيرات في جين منفرد (نقطة حدوث الطفرات) إلى خلل كروموسومى كبير Chromosomal aberrations. دائماً ما تسبب الطفرات الجسمية موت الخلايا غير الحيوية Nonvital cells وإذا لم تكن مرتبطة بالسرطان فإنها تبدو قليلة الأهمية وفى الغالب لا يمكن ملاحظتها. ولو أن هناك إستثناء في الطفرات الجسمية التى تحدث فى المرحلة الجينية والتى قد تسبب التعبير عن التشوه الخلقى .Teratogenic expression

يمكن أن تحدث التشوهات الخلقية في الحيوانات الراقية من خلال الطفرات الجسمية الجينية أو طفرات المادة الوراثية (الحيوانات المنوية والبويضات). ويمكن ملاحظة هذا التأثيرات فقط عندما:-

١- حينما لا تكون كافية بدرجة تسبب الموت أو الإجهاض المبكر

٢- حينما تكون معنوية بدرجة كافية لإحداث خلل مورفولوچى (ليس بالضرورة أن يكون خارجياً).

هناك طبيعياً عدد من الطفرات ذات تأثير متوسط في التعبير عن الفينوتايبPhenotypic expression أو تحدث خللا في النواحى البيوكيميائية والوظيفية أكثر من النواحى المورفولوچية. وهناك الكثير من الأمراض الچينية المعروفة في الإنسان ذات منشأ طفرى وعليه فإن التشوه الخلقى Teratogenicity هو جزء صغير جداً من الأضرار التى تسببها الطفرات.

هناك بعض التعليقات الخاصة بإلقاء الضوء عن الأضرار الطفرية. وكما في التأثيرات التوكسيكولوچية الأخرى فإن شدة إحداث الطفرات ترتبط بالجرعة ولو أن معظم مخاطر الطفرات تكمن في التعبيرات الوسطية التى تحدث مع الجرعات المنخفضة للمواد المحثة Inducers . والسبب في ذلك أن الطفرات الشديدة تكون عموماً مميتة وعليه لا تنتقل إلى الجيل التالي. هناك العديد من الطفرات المتوسطة والتى تبدو شديدة مع الجرعات المنخفضة للمواد المحدثة للطفرات كما أن الملوثات البيئية قد توجد أكثر عند التركيزات المنخفضة مقارنة بالتركيزات العالية. أكثر من هذا ليست كل الطفرات سائدة Dominant وراثياً أو يمكن الكشف عنها في الحال. يمكن أن تنتشر التأثيرات الطفرية عبر الأجيال وبعض الأطفال يعانون من ذلك نتيجة وجود هذا الچين الطفرى في الآباء. الضرر الواقع على DNA يمكن إصلاحه روتينياً في المراحل المبكرة. وحينما تثبت هذه الطفرات حتى لو كانت غير عكسية فإنها تبقى في الأفراد حتى الموت أو تسبب خلل چينى (صعوبة طبيعية في التزاوج). في حالة الإنسان تقدمت العلوم الطبية إلى النقطة التى انخفض فيها بشدة القدرة على التخلص من الچينات غير المرغوبة من الوعاء الچينى العام حيث أن العلوم الطبية الحديثة يمكن أن تعمل على إطالة فترة حياة الأفراد ذات العيوب الچينية Genetic defects وغالباً ما يكون لهم القدرة على الإنجاب.

تقاس القدرة على إحداث الطفرات بالتحليل الإحصائى لتأثيرات المادة الكيميائية التى تعرض لها المجموع. وتبعاً لما أشار إليه كل من Legator ،Epstein عام (١٩٧١) .

تندرج الإختبارات المتاحة للتأثيرات الطفرية كما يلى.

Ancillary submammalian systems

a. Bacterial methods (for “point” mutation

b. Neurospora method

c. Phage transformation mthod.

d. Plant methods.

i. Seed treatment.

ii. Specific-locus method in pollen

iii. Root-tip method for chromosomal aberrations.

iv. Somatic mutation method.

e. Drosophila methods.

i. Sex-linked recessive lethal tests.

ii. Two-generation reciprocal translocation test.

iii. One-generation sex chromosome loss test.

iv. Bithorax test.

2. Mammalian systems.

a. Cytogenetics and somatic cell genetic (visible chromosomal changes only).

b. Host-mediated assay(indirect method: injection of microorgn- isms and mutagens into mammalian host to determine mutation in microorganisms).

c. Specific-locus test(usually mic; coat-color, morphology changes).

d. Dominant lethal test.

ومن الملاحظ أن الإختبارات غير الثديية يمكن أن تقدم وسيلة سهلة إحصائياً للتقدير الدقيق لإحداث الطفرات بالنسبة للكيمائيات المعرضة وتشمل معلومات عن نقط الطفرات Point mutation **، ولكن فائدتها في تقدير الأضرار على الثدييات أقل وضوحاً . إختبارات الثدييات أكثر منطقية وقبولاً ولكن معايير التقدير والإكتشاف تعتبر محدودة فقط بالنسبة للتغيرات الكروموسومية المرئية والطفرات المميتة فقط والتى تؤثر بشدة على دقة هذه التطبيقات الإحصائية.**

وبناء على الطريقة المتاحة أقترح كل من Epstein ، Legator **عام (١٩٧١) أن جميع مبيدات الآفات المستخدمة يمكن إختبارها كما يلى (ذكر كما هى باللغة الإنجليزية للدقة).**

(1) Three mammalian systems, the dominant-lethal, host-mediated and in vivo cytogenetic, by appropriate routes of administration which reflect human exposure, and also parentally at high-dose levels, such as maximal tolerated doses,

(2) Ancillary microbial system, preferably those detecting both single nucleotide changes and effects involving more than one gene. The precision of testing, both in mammalian and ancillary systems, should be such that a doubling of the control level of mutation would be statistically significant at the 5 percent level.

وقد أشارا إلى أن هذا البرنامج يستغرق عام واحد للإنتهاء منه. كما أقترح Lederberg **عام (١٩٧١) أن مقياس إحداث الطفرات** Standard for mutagenicity **يمكن أن يوضع عند مستوى ١٪ تقريباً أعلى من المعدل الذاتي** Spontaneous **أو طفرة رجعية لكل ١٠٠٠ جاميت مع كل جيل معرض.**

هناك رؤية مشابهه تم التعبير عنها (Anonymous عام١٩٧١ b) توصى بأن كل مبيدات الآفات يجب إختبارها لتقييم قدرتها على إحداث الطفرات.

ليس من المدهش أن نجد أن جميع المعقمات الكيميائية Chemosterilants مثل Tepa، Hempa، Metepa هى مركبات مطفرة حيث أن مجموعة المركبات الإلكيلية Alkylating agents لها القدرة على إحداث الطفرات أو أن تأثيرها على الأنسجة الحيوية مشابه للإشعاع .من المعروف أن هناك بعض المبيدات الحشرية لها القدرة على التداخل مع كل من RNA، DNA، Histone بجرعات منخفضة نسبياً ومن المنطقى إفتراض أن مثل هذه التأثيرات في بعض الحالات تؤدى إلى إظهار تأثيرات طفرية. على سبيل المثال لاحظ Meisner ، Sorenson عام (١٩٦٦) توقف طور Metaphase في الكروموسومات مع وجود مبيد الروتينون كما وجد Vacquier، Brachet عام (١٩٦٩) أن مركب Ethidium bromide يسبب التحام متتابع للكروموسومات في طور Interphase.

من الدراسات المرجعية على المطفرات Mutagens الأخرى من خلال إختبارات الخلل الكرموسومى والطفرات السائدة المميتة يمكن إكتشاف الضرر الطفري الواضح لأي مادة كيميائية ومن المحتمل حدوث الطفرات الضارة الحقيقية بجرعات منخفضة للغاية مقارنة بتلك التى تسبب خلل كرموسومى. في نهاية هذا التحليل أشار Epstein، Legator عام (١٩٧١) إلى أن التقييم العام لإحداث الطفرات أمراً في غاية السهولة. تعطى مقارنة المبيدات الكيميائية القادرة على إحداث الطفرات مع غيرها من المواد المعروفة بقدرتها على إحداث الطفرات بعض الدلالات عن القدرة على إحداث الخطر. بالنسبة للدراسات على الثدييات هناك ضرورة لإجراء الدراسات على المدى الطويل من خلال المعاملة المزمنة ويفضل ذلك عن تجارب الجرعات العالية التى إستخدمت من خلال العلماء في الماضي.

النتائج المتاحة عن قدره المبيدات الحشرية على إحداث الطفرات والتشوهات الخلقية محدودة إلى كبير. وقد استعرض كل من Epstein، Legator عام (١٩٧١) المراجع التى أشارت إلى ذلك من خلال الحصر الذى قام به مركز معلومات الطفرات البيئية (EMIC) ويلخص جدول (٨-٥) هذا الحصر. ويتضح من الحصر إتساع الطرق المستخدمة للتقييم وفى معظم الحالات فإن الجرعات المستخدمة كانت مرتفعه بشكل معنوى من وجهه نظر التوكسيكولوچيا البيئية.

جدول (٨- ٥) حصر مرجعي للمبيدات الحشرية الكيميائية والقادرة على إحداث الطفرات.

Insecticides	Assay method and effects	Dose	Reference
Carbaryl	Plant root lips	0.5 and 0.25 saturation	Eptein and Legator (1971)
	Rat, three-generation teratogenic	100-500 mg/kg daily	Weil *et al*. (1972)
DDT	Mice sperm	105 mg/kg	Epstein and Legator (1971)
	Plant root tips	Saturated solution	Epstein and Legator (1971)

	Rat sperm	50-70 mg/kg	Epstein and Legator (1971)
	Marsupial somatic cell, chromosome aberration	10-50 ppm	Epstein and Legator (1971)
	Rat, dominant lethal	80 mg/kg (♂)	Epstein and Legator (1971) Legator (1970)
	Drosophila	No effect below 0.14 mmole/liter	Vogel (1972)
	Salmonella and *Serratia*, dominant lethal	—	Buselmaier et al. (1972)
DDA	*Drosophila*, recessive lethal	0.14 mmole/liter	Vogel (1972)
	Salmonella and *Serratia*, dominant lethal	—	Buselmaier et al. (1972)
DDE, DDD, DDOM	*Drosophila*	No effect	Vogel (1972)
	Salmonella and *Serratia* (DDD)	—	Buselmaier et al . (1972
Dichlorvos	Onion root tips		Epstein and Legator (1971)
	Bacterial sp. Including *Salmonella*	3.2-6.5 mmoles/ liter	Voogd et al. (1972)
	Escherichia coli	Vapona ® strip	Ashwood-Smith et al. (1972)
Dieldrin	Sprouts, *Crepis capillaris*	10% solution	Epstein and Legator (1971)
Endrin	Albino rat, chromosomal changes	0.25 mg/testis	Dikshith and Datta (1973)
	Barley meiosis, no effect	1000 ppm soaked	Epstein and Legator (1971)
DFP	Chick embryo, teratogenic	—	Flockhart and Casida (1972)
Ethylene dibro-mide	Salmonella and Serratia	—	Buselmaier et al. (1972)
Ethylene oxide	Fungi, point mutation, reverse mutation	—	Epstein and Legator (1971)
	Neurospora crassa	0.14 M	Epstein and Legator (1971)
	Maize cells, chromosome break	1 part per 20 parts air	Epstein and Legator (1971)
Fenthion	Mouse embryo, mild teratogenic	40.80 mg/kg	Budreau and Singh (1973)
Hempa	Mice, dominant lethal	25.50. 125 mg/kg 4 times/week (♂)	Sram (1971)
Lindane	Onin, root tips, chromosome break	12.5-50 ppm	Epstein and Legator (1971)
	Allium cepa root tips	0.00125-2%	Epstein and Legator (1971)

	Root tips of several plants	Solid particles	Epstein and Legator (1971)
	Pisum sativum root cells	250 ppm	Baquar and Khan (1970)
Malathion (tech. (95%	Leghorn chick embryo, teratogenic	3.99, 6.42 mg/egg	Greenberg and LaHam (1969)
	Leghorn chick embryo, teratogenic	5.7 mg/egg	Gill and LaHam (1972)
Malathion	Human hematopoietic cells, no effect on chromosomes	23.50 ụ1/ml	Huang (1973)
Methylparathion	Human hematatopoietic cells and mice bone marrow cells, on effect on cromosomcs	5-100 mg/kg	
Metepa	Male mice, first 3 weeks mutagenic at low doses	0.782-100 mg/kg	Epstein et al. (1970)
Parathion	Allium cepa root tips, mitosis	0.01 , 0.005 , 0.0075%	Epstein and Legator (1971)
Phosphamidon	Barley, meiosis slight effect	1000 ppm soaked, 500 ppm spray	Epstein and Legator (1971)
Sodium arsenate	Mouse female, teratogenic	45 mg/kg, i.p. injection	Hood and Bishop (1972)
Systox® (deme- (ton	Mouse embryo, mildy teratogenic	7 or 10 mg/kg	Budreau and Singh (1973)
Trichlorfon	Calf thymus DNA, reaction	100 µg	Rosenkranz and Rosenkranz (1973)
Tepa	Male mice, first 3 weeks mutagenic at low doses	0.156-20 mg/kg	Epstein et al. (1970)
	Male mice, dominant lethal and translocation	2.5 mg/kg, i.p. injection	Sram (1971)

رابعاً: قائمة المراجع

1. Abou- Donia, M. B., and D. G. Graham (1978). *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 46:199.
2. Abou- Donia, M. B., and D. G. Graham (1979a). *J. Toxicol. Environ. Health.* 5:1133.
3. Abou- Donia, M. B., and D. G. Graham (1979b). *Toxicol. Appl . Pharmacol.* 48:57.
4. Ackermann, H., AND r. Engst (1970). *Arch. Toxicol.* 26:17.
5. Ahmed, F. W., R. W. Hart, and N. J. Lewis (1977). *Mutat. Res.* 12:161.
6. Andervont, H. B., and T. B. Dunn (1952). *J. Natl. Cancer Inst.* 13:455.
7. Andrianova, M. M., and I. V. Alekseev (1970). *Vopr. Pitaniya* 29:71. (Indirectly cited from Health *Aspects of Pesticides,* Abstract 71-2765.)

8. Anonymous (1963). *Clinical Handbook on Economic Poisons.* U.S. Department of Health, Education and Welfare, Communicable Disease Center, Atlanta, Ga., Bulletin no. 476.

9. Anonymous (1967a). Survey of products most frequently named in ingestion accidents, *Bull. Natl. Clearing House Poison Control Center* 1967(September-October).

10. Anonymous (1967b). *Organophosphate Poisoning.* Tokyo ministry of Heakth of Health and Welfare. 1958-1962, 1966, 1967.

11. Anonymous (1968). *Niagara Chemical Division Handbook.* FMC Corp., Middleport, New York.

12. Anonymous (1971a). *Health Eep*. 86:605.

13. Anonymous (1971b). *Lancet* 2(7733): 1073.

14. Ashwood-Smith, M. J., J. Trevino, and R. Ring (1972). *Nature* 240: 418.

15. Augustinsson, K. B. (1957). In *Methods of Biochemical Analysis*. D. Glick, ed. Interscience, New YORK, p. l.

16. Baker, S.B.D. (1971). *Proc. Europ. Soc. Stud. Drug Toxicity* 12:381.

17. Baker, S.R., and N. R. Khan (1970). *Rev. Biol.* 7:195.

18. Barnes, J. M, and D. F. Heath (1964). *Br. J. Ind. Med.* 21:280.

19. Barnes, J. M, W. J. Hayes, Jr., and K. Kay (1957). *Bull. World Health Org.* 16:41.

20. Beeman, R. W., and F. Matsmura (1973). *Nature* 242:273.

21. Best, W.R. (1963). *J. Am. Med. Assoc.* 185:286.

22. Best, E. M., Jr., and L. Murray (1962). *J. Occup. Med.* 4:507.

23. Bick, M. (1965). *Med. J. Austral.* 1:1127.

24. Bidstrup, P. L., J. A. Bonnell, and A. G. Beckett (1953). *Br. Med. J.* 1:1068.

25. Bitman, J., H. C. Cecil, S. J. Harris, and G. F. Fries(1968). *Science* 162: 371.

26. Bradley, W.A. (1976). In *Pesticide Induced Neurotoxicity.* R. L. Baron, ed U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, North Carolina, pp. 84-101.

27. Brown, H.V., and A. F. Bush (1950). *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 1:633.

28. Brown, J.R. (1967). *Can. Med. Assoc.* J. 97:367.

29. Brown, V.K., C. G. Hunter, and A. Richardson (1964). *Br. J. Ind. Med.* 21:283.

30. Brzezinski, J. (1972). *Diss. Pharm. Pharmacol* . 24:217.

31. Brzezinski, J., and W. Rusiecki (1970). *Diss. Pharm. Pharmacol* . 22:507.

32. Budreau, C. H., and K. P. S INGH (1973). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 24:324.

33. Buselmaier, W., G. Roehrborn, and P.Propping (1972). *Biol. Zentralbl.* 91:311.

34. Cabral, J. R., M. C. Testa, and B. Terracini (1972). *Tumori* 58:49.

35. Casarett, L. J., G. C. Fryer, W. L. Yauger, and H. W. Klemmer (1968). *Arch. Enuiron. Health* 17:306

36. Casida, J. E., and R. L. Baron (1976). In *Pesticide Induced Neurotoxicity*. R. L. Baron, ed. U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, North Carolina, pp. 7-23.

37. Cazorla, A., and F. Moncloa (1962). *Science* 136:47.

38. Chung, R. A., I.-L. Huang, and R. W. Brown (1967). *J. Agr. Food Chem.* 15:497

39. Chung, R. A., Y.-D Lin, and R. W. Brown (1968). *J. Agr. Food Chem.* 16:298

40. Cloutier, G., and A. L. Gasscon (1971). *Biochem. Pharmacol.* 20:2319.

41. Coble, Y., P. Hildebrandt, J. Davis, F. Raasch, and A. Curley (1967). *J. Am. Med. Assoc.* 202:153.

42. Corneliusseen, P. E. (1972). *Pestic. Monit.* J. 5:313.

43. Cornish, H.H. (1971). *Crit. Rev. Toxicol.* 1:1.

44. Cranmer, M., A. Peoples, and R. Chadwick (1972). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21:98.

45. Curley, A., and R. Kimbrough (1968). *Arch. Enuiron. Health* 18:156.

46. Dale, W. E., and G. E. Quinby (1963). *Science* 142:593.

47. Dale, W. E., T. B. Gaines, and W. J. Hayes, Jr. (1962). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 4:89.

48. Dale, W. E., T. B. Gaines, and W. J. Hayes, Jr. (1963). *Science* 142:1474.

49. Dale, W. E., T. B. Gaines, and W. J. Hayes, Jr. (1965). *Bull. World Health Org.* 33:471.

50. Dale, W. E., A. Curley, and C. Cueto (1966). *Life Sci.* 5:47.

51. Datta, P. R., and M. J. Nelson (1968). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 13:346.

52. Davies, J. E., W. F. Edmundson, N. J. Schneider, and J. C. Cassady (1968). *Pestic. Monit. J.* 2:80.

53. Davis, J. H., J. E. Davies, and A. J. Fisk (1967). Sym*posium on Biological Effects on Mammalian Systems.* New York Academy of Sciences, New York.

54. Davis, K. J., and O. G. Fitzhugh (1962). *Toxicol. Appl. Pharmacol* 4:187.

55. Deichmann, W. B., M. Keplinger, F. Sala, and E. Glass (1967).*Toxicol. Appl. Pharmacol* 11:88.

56. Deichmann, W. B., M. Keplinger, I. Dressler, and F. Sala (1969).*Toxicol. Appl. Pharmacol* 14:205.

57. Deichmann, W. B., W. E. MacDonald, E. Blum, M. Bevilacqua, J. Radomski, M. Keplinger, and M. Balkus (1970). *Ind. Med. Surg*. 39:426.

58. Del Vecchio, V., and V. Leoni (1969). *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.* 28:107.

59. Dénes, A. (1974). *1963 Year-book of the Institute of Nutrition (Budapest),* p. 47. (Indirecty cited from Quinby et at., 1965).

60. De Vlieger, M., J. ROBINSON, M.K. Baldwin, A. N. Crabtree, and M. C. van Dijk (1968). *Arch. Environ. Health* 17:759.

61. Dikshith, T. S. S., and K. K. Datta (1968). *Experientia* 28:169.

62. Dikshith, T. S. S., and K. K. Datta (1968). *Bull. Environ. Contam. Toxicol*. 9:65.

63. Druckrey, H. (1967). In *Potential Carcinogenic Hazards from Drugs: Eualuation of Risks. R.* Truhaut, et. Springer, Berlin.

64. Duggan, R. E., and P.E. Corneliussen (1972). *Pestic. Monit. J.* 5:331.

65. Duggan, R. E., G. C. Lipscomb, E. L. Cox, R. E. Heatwole, and R. C. Kling (1971). *Pestic. Monit. J.* 5:73.

66. Durham, W. F. (1963). *Residue Rev.* 4:33.

67. Durham, W. F. (1967). *Residue Rev.* 18:21.

68. Durham, W. F., T. B. Gaines, and W. J. Hayes, Jr. (1956). *Arch. Environ. Health* 13:326.

69. Durham, W. F., J. F. Armstrong, W. M. Upholt, and C. Heller (1961). *Science* 134:1880.

70. Edmundson, W. F., and J. E. Davies (1967). *Arch. Environ. Health* 15:89.

71. Edmundson, W. F., J. E. Davies, M. Cranmer, and G. A. Nachman (1969). *Ind. Med. Surg.* 38:45.

72. Edson, E. F. (1955). Mimeographed release. Fisons Pest Control, Ltd., Medical Department, Saffron Walden, England.

73. Egan, H. (1965). *Br. Med. J.* 2:66.

74. Egan, H. R. Goulding, J. Roburn, and J. O'G. Tatton (1965). *Br. Med. J.* 11:66.

75. Ellman, G. L., D. K. Courtney, V. A. Andres, and R. M. Featherstone (1961). *Biochem. Pharmacol .* 7:88.

76. Ennst, (1972). *Fed. Proc.* 31:819.

77. Enom, T., Y. Sasaki, Y. Shiba, Y. Kanno, and H. Yamasaki (1981). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:5626.

78. EPA (U.S.Environmental Protection Agency) (1978). Pesticide Programs: Proposed Guidelines for Registering Pesticides in the US. Hazard Evaluation: Humans and Domestic Animals.Fed. Reg . 43:37336.

79. Epstein, S.S. (1970). *Nature* 228: 816.

80. Epstein, S.S., and M. S. Legator (1971). In *The Mutagenicity of Pesticides: Concepts and Eualuation.* MIT Press, Cambridge, Massachusetts, p. 220.

81. Epstein, S. S., E. Arnold, K. Steinberg, D. Mackintos, H. Shafner, and Y. Bishop (1970). *Toxicol. Appl. Pharmacol* 17:23.

82. Eto, M. (1974). *Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry.* CRC Press, Cleveland, Ohio.

83. Faina, L., G. Futtori, M. Pirotta, and G. Procellati (1971). *Acta Neurol.* 26:243.

84. Falk, H. L. (1971). *Progr. Exp. Tumor Res.* 14: 105.

85. Faraga, A. (1967). *Arch. Toxikol.* 23:11.

86. Ferrando, R. (1971). Bull. Acad. Natl. Med. 155: 117.

87. Fiserova-Bergerova, V., J. L. Radomski. J. E. Davies, and J. H. Davies (1967). Ind. Med. Surg. 36:65.

88. Fish, S. A. (1966). Am. J. Obstet. Gynecol. 96:1148.

89. Fisher, D. B., and G. C. Mueller (1971). Biochem. Pharmacol. 20: 2515.

90. Fitzhugh, O. G., and A. A. Nelson (1947). J. Pharmacol. Exp. Ther. 89:18.

91. Fitzhugh, O. G., A. A. Nelson, and M. L. Quaife (1964). Food Cosmet. Toxicol. 2:551.

92. Flockhart, I. R., and J. E. Casida (1972). Biochem. Pharmacol. 21:2591.

93. Fowler, B. A. (1972). Am. J. Pathol. 69:163.

94. Frawley, j. P., e. Zwickey, and H. N. Fuyat (1956). Fed. Proc. 15:424.

95. Gage, J. C. (1967). Residue Reu. 18:159.

96. Gehring, P. J., and G. E. Blau (1977). J. Enuiron. Pathol. Toxicol. 1:163.

97. Gerting, H., W. Nowaczk, and B. Sawicki (1971a). Diss. Pharm. Pharmacol. 23:541.

98. Gerting, H., W. Nowaczk, and M. Sierzant (1971b). Diss. Pharm. Pharmacol. 23:541

99. Gill, G. R., and Q.N. LaHam (1972). Can. J. Zool. 50:349.

100. Goto, M., M. Hattori, and T. Miyagawa (1972). Can. J. Zool. 50:349.

101. Goyer, G. R., E. A. Martin, P. PaganuzziI, and J. Brodeur (1970). Can. J. Physiol. Pharmacol. 48:342.

102. Greenberg, J., and Q. N. LaHam (1969). Can. J. Zool. 47: 539.

103. Guess, H.A., And K. A., and K. S. Crump (1978). Enuiron. Health Perspect. 22:149.

104. Halver, J. E. (1967). Bureau Sport Fish. Wildl . Res. Res. Rep. 70:78

105. Harrison, D. L., P. E. G. Maskell, and D. F. L. Money (1963). Vet. Bull. 33:4097.

106. Hart, L. G., and J. R. Fouts (1963). Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 114:388.

107. Hart, L. G., and J. R. Fouts (1965). Arch Exp. Pathol. Pharmacol. 249:486.

108. Hart, L. G., R. W. Shultice, and J. R. Fouts (1963). Toxicol. Appl. Pharmacol 5:371.

109. Hart, M.M., R. L. Reagan, and R. H. Adamson (1973). Toxicol. Appl. Pharmacol 24:101.

110. Hassan, A. (1971). Biochem. Pharmacol. 20:2299.

111. Hayes, W. J., Jr. (1959). In DDT, The Insecticide Dichlorodiphenyltrichloroethane and Its SiGNIFICANCE. P. Muller, ed. Birkhauser, Basel, Vol. II, p,33.

112. Hayes, W. J., Jr. (1963). Clinical Handbook of Economic Poisons. U.S. Public Health Service, Department of Health, Education and Welfare, Atlanta, Georgia.

113. Hayes, W. J., Jr., G. E. Quinby, K. L. Walker, J. W. Elliott, and W. M. Upholt (1958). Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health 18:398.

114. Hayes, W. J., W. E. Dale, and R. LeBreton (1963). Nature 199:1189.

115. Hayes, W. J., Jr., W. E. Dale, and V. W. Bires (1965). Life Sci. 4:1611.

116. Hayes, W. J., W. E. Dale, and C. I. Pirkle (1971). Arch. Enuiron. Health 22:119.

117. Heath, D. F. (1961). Organophosphorus Poisons. Pergamon Press, New York.

118. Heath, D. F. and M. Vanderkar (1964). Br. J. Ind. Med. 21:269.

119. Helson, L., N. Wollner, L. Murphy, and M. K. Schwartz (1971). Clin. Chem. 17:1191.

120. Hestrin, S. (1949). *J. Biol. Chem.* 180:249.

121. Hoffman, W. S., W. I. Fishbein, and M. B. Andelman (1964). *Arch. Environ. Health* 9:387.

122. Hoffman, W., H. Adler, W. I. Fishbein, and F. C. Bauer (1967). *Arch. Environ. Health* 15:758.

123. Hood, R. D., and S. L. Bishop (1972). *Arch. Environ. Health* 24:62.

124. Hoogendam, I. J. P. J. Versteeg, and M. DeVlieger (1965). *Arch. Environ. Health* 10:441.

125. Howell, D. E. (1948). *Proc. Okla. Acad. Sci.* 29:1.

126. Huang, C. C. (1973). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 142:36.

127. Hunter, C. G., J. Robinson (1967). *Arch. Environ. Health* 18:12

128. Hunter, C. G., J. Robinson (1968). *J. Food Cosmet. Toxicol.* 18:12

129. Hunter, C. G., J. Robinson, and M. Roberts (1969). *Arch. Environ. Health* 18:12

130. Hurtig, H. (1972). In *Environmental Quality and Safety.* F. Coulston and F. Coulston and F. Coulston and F. Coulston and F. Korte, eds. Georg Thieme, Stuttgart/ Acaddemic Press, New York, p. 58.

131. Iarc (1974). *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Man*, Vol. 5, *DDT and Associated Substances.* International Agency for Research on Cancer, Lyon.

132. Indian Council of Agricultural research (1967). *Harmful Effects of Pesticides.* Report of the Special Committee, Delhi.

133. Innes, J. R. M., B. M. Ulland, M. G. Valerio, Petrucelli, L. Fishbein, E. R. Hart, A. J. Pallotta, R. R. Bates, H. L. Falk, J. J. Gart, M. Klein, I. Mitchell, and J. Peters (1969). *J. Natl. Cancer Inst.* 42:1101.

134. International Expert Advisory Committee (1983). *The Relevance of Mouse Liver Hepatoma to Human Carcinogenic Risk,* Nutrition Foundation, Washington, D. C.

135. Isenberg, I., and E. Small (1972). Binding of dieldrin and histone-DNA complexes. In *Annual Progress Report.* Oregon State University Environmental Health Science Center, pp. 39-44.

136. Ivanova, S. I. (1972). *Fiziol. Zh. (Kiev)* 18:391. (Indirectly cited from *Health Aspects of Pest of Pesticides*, Abstract 73-0902.)

137. Jager, K. W. (1970). *Aldrin, Dieldrin, Endrin and Telodrin.* Elsevier, Amsterdam.

138. Jager, K. W., D. V. Roberts, and A. Wilson (1970). *Br. J. Ind. Med.* 27:273.

139. Jain, N. C., C. R. Fontan, and P. L. Kirk (1965). *J. Pharm. Pharmacol.* 17:362.

140. Johnson, M. K. (1969***a***). *Biochem. J.* 111:487.

141. Johnson, M. K. (1969***b***). *Biochem. J.* 114:711.

142. Johnson, M. K. (1970). *Biochem. J.* 120:523.

143. Johnson, M. K. (1975***a***). *Arch. Toxicol.* 34:259.

144. Johnson, M. K. (1975***b***). *Biochem. Pharmacol.* 24:797.

145. Johnson, M. K. (1975***c***). *CRC Crut. Rev. Toxicol.* 3:289.

146. Johnson, M. K. (1976). In *Pesticide Induced Delayed Neurotoxicity.* R. L. Baron, ed. EPA Research, Triangle Park, North Carolina.

147. Johnson, M. K. (1982). *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 62:498.

148. Johnson, M. K., and R. Lauwerys (1969). *Nature* 222:1066.

149. Kacew, S., R. L. Singhal, P. D. Hrdina, and G. M. Ling (1972). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 181:234.

150. Kaminsky, N., S. Luse, and P. Hartroft (1962). *J. Natl. Cancer Inst.* 29:127.

151. Kazantzis, G., A. I. G. McLaughlin, and P. F. Prior (1964). *Br. J. Ind. Med.* 21:46.

152. Keane, W. T., and M. R. Mitchell (1969). *Arch. Environ. Health* 19:36.

153. Keane, W. T., and M. R. Zavon (1969). *Bull. Environ. Toxicol.* 4:1.

154. Kemeny, T., and R. Tarjan (1966). *Experientia* 22:748.

155. Kinoshita, F. K., J. P. Frawley, and K. P. Dubois (1966). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 9:505.

156. Kleinman, G. D., I. West, and M. S. Augustine (1960). *Arch. Environ. Health* 1:118.

157. Klemmer, H. W. (1972). *Residue Rev.* 41:55.

158. Knaak, J. B., M. J. Tallant, S. J. Kozbelt, and L. J. Sullivan (1968). *J. Agr. Food Chem.* 16:465.

159. Kolmodin, B., D. L. Azarnoff, and F. S. Opvist (1969). *Clin. Pharmacol. Ther.* 10:638.

160. Krampl, V., and M. Grigel (1972). *Prac. Lek.* 24:121. (Indirectly cited from *Health Aspects of Pest of Pesticides*, Abstract 73-0169.)

161. Kratsova, O. L., L. I. Korenevskyy, and O. H. Reznikov (1971). *Dopov. Akad. Nauk Ukr. SSR Ser. B* 30(10):943. (Indirectly cited from *Health Aspects of Pest of Pesticides*, Abstract 72-1291.)

162. Kusevitskiy, I. A., A. Y. Kirlich, and L. A. Khovayeve (1970). *Veterinariya* 46:73.

163. Lacassagne, A. (1971). *Bull. Cancer* 58:235.

164. Laug, E. P., F. M. Kunze, and C. S. Prickett (1951). *Arch. Ind. Hyg.* 3:245.

165. Laws, E. R., Jr. (1971). *Arch. Environ. Health* 23:181.

166. Laws, E. R., Jr., F. M. Morales, W. J. Hayes, Jr., and C. R. Joseph (1967). *Arch. Environ. Health* 15: 766.

167. Leach, P. H. (1953). *Calif. Med.* 78:491.

168. Lebrun, A. (1960). *Bull. World Health Org.* 22:579.

169. Lederberg, J. (1971). In *The Mutagenicity of Pesticides: Concepts and Evaluation*. S. S. Epstein, and M. L. Legator, eds. MIT Press, Cambridge, p. viii.

170. Legator, M. S. (1970). *Quoted in Chem. Eng. News* 48:51.

171. Lemon, P. G. (1967). In *Pathology and Laboratory Rats and Mice.* E. Cotchin and F. J. C. Roe, eds. F. A. Davis, Philadelphia, p. 25.

172. LeQuense, P. M. (1975). In *Modern Trends in Neurology.* D. Williams, ed. Butterworth, Reading, Massachusetts, Vol. 6, pp. 83-97.

173. Lieban, J., R. K. Waldman, and L. Krause (1953). *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 7:93.

174. Lodge, J. P. (1965). *J. Am. Med. Assoc.* 193:110.

175. Mackerras, I. M., and R. F. K. West (1946). *Med. J. Ausral.* 1:400.

176. Mantel, N., and W. S. Bryan (1961). *J. Natl. Cancer Inst.* 27:455.

177. Matsumura, F., and R. W. Beeman (1972). *Report on the Mode of Action of Chlordimeform.* CIBA-Geigy, Basel.

178. Matsumura, F., and C. M. Wang (1968). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 3:203.

179. Mattson, A. M., and V. A. Sedlak (1960). *J. Agr. Food Chem.* 8:107.

180. Meiner, H. M., and L. Sorensen (1966). *Exp. Cell Res.* 42: 291.

181. Metcalf, R. L. (1957). *Arch. Ind. Health* 16:337.

182. Milby, T. H., A. J. Samuels, and F. Ottoboni (1968). *J. Occup. Med.* 10:584.

183. Mootoo, C. L., and B. Singh (1966). *West Ind. Med. J.* 15:11.

184. Morgan, D. P., and C. C. Roan (1970). *Arch. Environ. Health* 20:452.

185. Mount, D. I., L. W. Vigor, and M. L. Slafer (1966). *Science* 152:1388.

186. Nagasaki, H., S. Tomii, T. Mega, M. Murakami, and N. Ito (1971). *Gann (Cancer)* 62:431.

187. Nagasaki, H., S. Tomii, T. Mega, M. Murakami, and N. Ito (1972). *Gann (Cancer)* 63:393.

188. Nakamura, N. (1960). *Nippon Yakurigaku Zasshi* 56:829.

189. Namba, T., and K. Hiraki (1958). *J. Am. Med. Assoc.* 166:1834.

190. Namba, T., M. Greenfield, and D. Grob (1970). *Arch. Environ. Health* 21:533.

191. National Research Council (1965).*Some Considerations in the Use of Human Subjects in Safety Evaluation of Pesticides and Food Chemicals.* Report of the *Ad Hoc* Subcommittee on Use of Human Subjects in Safety Evaluation. National Academy of Sciences, National Research Council, Washington, D. C., Publ. No. 1270.

192. National Research Council, Food Protection Committee, Food and Nutrition Board (1960). *Problems in the Evaluation of Carcinogenic Hazard from Use of Food Additives.* National Academy of Sciences, National Research Council, Washington, D. C., Publ. No. 749.

193. Nelson, A. A., and G. Woodard (1949). *Arch. Pathol. (Chicago)* 48:387.

194. Nichols, J., and G. Henninger (1957). *Exp. Med. Surg.* 15:310.

195. Nichols, J., and A. W. Richardson (1960). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 104:539.

196. O'Brien, R. D. (1960). *Toxic Phosphorus Esters.* Academic Press, New York.

197. O'Brien, R. D. (1967). *Insecticides: Action and Metabolism.* Academic Press, New York.

198. Okey, A. B. (1972). *Life Sci.* 11:83.

199. O'Neill, R. V., and O. W. Burke (1971). *A Simple Systems Model for DDT and DDE Movement in the human Food Chain.* (Indirectly cited *Report of the DDT Advisory Committee,* Environmental Protection Agency, Washington, D. C., September, 1971.)

200. Ortega, P. (1962). *Fed. Proc.* 21:306.

201. Ortega, P., W. J. Hayes, Jr., W. F. Durham, and A. Mattson (1956). *Public Health Monograph No. 43.* U. S. Public Health Service, Washington, D. C., Publ. No. 484.

202. Ortelee, M. F. (1958). *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health* 18:433.

203. Oser, B. L., and M. Oser (1960). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2:441.

204. Otsuka, J. (1971). *Granka (Ophinsimology)* 13:715.

205. Ottoboni, A. (1969). *Toxicol. App. Pharmacol.* 14:74.

206. Peaslee, M. H., M. Goldman, and S. E. Milburn (1972). *Comp. Gen. Pharmacol.* 3:19.

207. Peraino, C., R. M. J. Fry, E. Staffelat, and J. P. Christopher (1975). *Cancer Res.* 00:000.

208. Perelygin, V. M., M. B. Shpirt, O. A. Aripov, and V. I. Ershova (1971). *Gig. Sanit.* 36:29. (Indirectly cited from Health Aspects of Pest of Pesticides, Abstract 72-1024.)

209. Perevodchikova, N. I., L. V. Patinskiy, and V. I. Kertsman (1972). *Vop. Onkol.* 18(11):24. (Indirectly cited from Health Aspects of Pest of Pesticides, Abstract 73-1227.)

210. Peters, D. A. V., P. D. Hardina, R. L. Singhal, and G. M. Ling (1972). *J. Neurochem*. 19:1131.

211. Phillips, L., Jr., M. Steinberg, H. I. Maibach, and W. A. Akers (1972). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21:369.

212. Phillips, W. E. J., and G. Hatina (1972). *Nutr. Rep. Int.* 5:357.

213. Pilot, H. (1984). Paper presented at " Gene and cancer" Symposium sponsored by the University of California at Los Angeles, Mollecular Biology Institute, Steamboat Springs, Colorado, February 12, 1984.

214. Popper, H., S. S. Sternberg, B. L. Oser (1960). *Cancer* 13: 1035.

215. Quinby, G. E., J. E. Armstrong, and W. F. Durham Duham (1965). *Nature* 207:726.

216. Radeleff, R. D. (1964). *Veterinary Toxicology*. Lea and Febiger, Philadelphia.

217. Richardson, R. (1983). Paper given at Satellite Symposium: Cellular and Molecular and Molecular Basis of Neurotoxicity of Agents. IIIrd International Congress Toxicology, San Siego, August 26-27, 1983.

Rickett, F. E., K. Tyszkiewicz, and N. C. Brown (1972). *Pyrethrum Post* 11:85.

218. Roan, C. C., D. P. Morgan, N. Cook, and E. H. Paschal (1969). *Bull, Environ. Contam. Toxicol.* 4:362.

219. Robinson, J. (1970). *Annu. Rev. Pharmacol*. 10:353.

220. Robinson, J., and C. G. Hunter (1966). *Arch. Environ. Health* 13:558.

221. Rosenkranz, H. S., and S. Rosenkranz (1973). *Experientia* 28:386.

222. Rosner, E. G. Panztor, and A. Sawinsky (1971). *Egeszsegtudomany* 15:195. (Indirectly cited from *Health Aspects of Pest of Pesticides*, Abstract 71-2406.)

223. Sachsse, K. R., and G. Voss (1971). *Residue Rev.* 37:61.

224. Samuels, A. J., and T. H. Milby (1971). *J. Occup. Med.* 13:147.

225. Sanchez-Medal, L., J. P. Castanedo, and F. Garcia-Rojas (1963). *New Engl. J. Med.* 269:1365.

226. Sarett, H., P., and B. J. Jandorg (1947). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 91:340.

227. Shabad, L. M., T. S. Kolesnichenko, and T. V. Nikonova (1972). *Int. J. Cancer* 9: 365.

228. Schafer, M. L., and J. E. Campbell (1966). In *Pesicides in the Environment.* American Chemical Society, Washington, D. C.

229. Silverio, J. (1969). *J. School Health* 39:607.

230. Springfield, A. C. (1972). *Diss. Abst. Int.* 32:5960B.

231. Sram, R.J. (1971). Cesk. Hyg. 6(7/8):262. (Indirectly cited from *Health Aspects of Pesticides*, Abstract 72-1370.)

232. Sternberg, S. S., H. Popper, B. L. Oser, and M. Oser (1960). *Cancer* 13:780.

233. Stevens, J. T., R. E. Stitzel, and J. J. Mcphillips (1972). *J. Pharamacol. Exp. Ther.* 181:576.

234. Street, J. C. (1964). Science 146:1580.

235. Talcott, R. E., N. M. Mallipudi, N. Umetsu, and T. R. Fukuto (1979). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49:102.

236. Tanabe, H. (1972). In *Environmental Toxicology of Pesticides*. F. Matsumura, G. M. Boush, and T. Misato, eds. Academic Press, New York, p. 239.

237. Tarjan, R., and T. Kemeny (1969). *Food cosmet. Tozicol.* 7:215.

238. Telang, S., C. Tong, and G. M. Williams (1982). *Carcingenesis* 3:1175.

239. Thienes, C. H., and T. J., Haley (1972). *Clinical Toxicology*, 5th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, p. 110.

240. Tomatis, L. (1970). In *Proceedings of the 4th International Congress of Rural Medicine.* H. Kuroiwa, ed. Japanese Association for Rural Medicine, Tokyo, Japan.

241. Tomatis, L., V. Turusov, N. Day, and R. T. Charles (1972). *Int. J. Cancer* 10:489.

242. Treon, J. F. (1954). Report, Kettering Laboratory, Department of Preventive Medicine andIndustrial Health, University of Cincinnati, College of Medicine, December 1954.

243. Treon, J. F. (1954). Report, Kettering Laboratory, Department of Preventive Medicine andIndustrial Health, University of Cincinnati, College of Medicine, December 1954.

244. Treon, J. F. (1955). Report, Kettering Laboratory, Department of Preventive Medicine andIndustrial Health, University of Cincinnati, College of Medicine, December 1955.

245. Treon, J. F. (1956). *The Toxicology and Pharmacology of Endrin.* Kettering Laboratory Report, University of Cincinnati.

246. Treon, J. F., and F. P. Cleveland (1955). *J. Agr. Food Chem.* 3:403.

247. Tronko, M. D., and V. I. Kravchenko (1971). *Fiziol. Zh. (Kiev)* 17:245. (Indirectly cited from *Health Aspects of Pest of Pesticides*, Abstract 72-1295.)

248. Trosko, J. E., and C. C. Chang (1978). *Q. Rev. Biol.* 53:115.

249. Tsushimoto, G., C. C. Chang, J. E. Trosko, and F. Matummura (1983). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 12:721.

250. Uzoukwu, M., and S. D. Sleight (1972). *Am. J. Vet. Res.* 33:579.

251. Vacquier, V. D., and J. Brachet (1969). *Nature* 222:193.

252. Vilar, O., and W. W. Tullner (1959). *Endocrinology* 65:80.

253. Villeneuve, D. C., R. F. Willes, J. B. Lacroix, and W. E. J. Phillips (1972). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21:542.

254. Vogel, E. (1972). *Mutat. Res.* 16:157.

255. Voogd, C. E., J. J. Van der Stel (1972). *Mutat. Res.* 16:413.

256. Voss, G., and K. Sachsse (1970). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16:764.

257. Voss, G., and J. Schuler (1967). *Bull. Environ. Contam. Toxicol* 2:357.

258. Wakeling, A. E., T. J. Schmidt, and W. J. Visek (1972). *Fed. Proc.* 31:725.

259. Walker, A. I. T., D. E. Stevenson, J. Robinson, L. W. Ferrigan, and M. Roberts (1968). Tunstall Laboratory Report TL/23/68, Shell chemical Co., Sittingbourne, Kent, Great Britain.

260. Warnick, S. L. (1972). *Pestic. Monit. J.* 6:9.

261. Waseda, Y. (1971). *Nippon Hoigakuzasshi (Jpn. J. Legal Med.)* 25:64.

262. Wassermann, M., D. Wassermann, L. Zellermayer, and M. Gon (1967). *Pestic. Monit. J.* 1:15.

263. Wassermann, M., D. Wassermann, E. Kedar, and M. Djavaherian (1971). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 6:426.

264. Weeks, D. E. (1967). *Bull. World Health Org*. 37:499.

265. Weil, C. S. (1972). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21:454.

266. Weil, C. S., M. D. Woodside, and C. P. Carpenter (1972). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21:390.

267. Weisburger, J. H., and G. M. Williams (1980). In *Toxicology,* 2nd ed. J. Doull, C. D. Klassen, and M. O. Amdur, eds. Macmillan, New York, p. 84.

268. Welch, R. M., W. Levin, and A. H. Conney (1969). *Toxicol. Appl. Phamacol.* 14:358.

269. West, I. (1967). *Arch. Environ. Health* 15:97.

270. West, I. (1969). In *Chemical Fallout.* M. W. Miller and G. G. Berg, eds. Charles C. Thomas. Springfield, Illinois, p. 447.

271. Whitlock, N. W., J. E. Keil, and S. H. Sandifer (1972). *J. S. Calif. Med. Assoc.* 69:109.

272. WHO (1967). *Evaluation of Some Pesticide Residues in Food.* Report of a Joint Meeting of the FAO Working Party and WHO Expert Committee on Pesticide Residues, 1966. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

273. Williams, C. H. (1969). *Toxicol. Appl. Phamacol.* 14:283.

274. Williams, C. H. (1970). *Toxicol. Appl. Phamacol.* 16:533.

275. Williams, G. M., S. Telang, and C. Tong (1981). *Cancer Lett.* 11:339.

276. Winteringham, F. P. W., and R. W., and R. W. Disney (1952). *Nature* 195:1303.

277. Witter, R. F. (1963). *Arch. Environ. Health* 6:537.

الفصل التاسع
رؤية موضوعية عن المبيدات والسرطان

أولاً : المقدمة
ثانياً: مقدمة عامة عن الخلية
ثالثاً: النمو الشاذ أو غير الطبيعى للخلايا
رابعاً: الأورام الحميدة والخبيثة
خامساً: بعض الملاحظات عن حدوث السرطان
سادساً: المسببات الطبيعية الكيميائية للسرطان
سابعاً: الحقيقة القاطعة
ثامناً: المبيدات والسرطان
تاسعاً: عالم المبيدات والسرطان بالأرقام
عاشراً: بعض المصطلحات الهامة
حادى عشرَ: قائمة المراجع

الفصل التاسع
رؤية موضوعية عن المبيدات والسرطان

أولاً: المقدمة:

هناك جزء على كروموسومات الخلية يتحكم في نشاطها وهو الچين والذي إذا حدث خلل فيه يؤدى إلى زيادة غير طبيعية في معدل الأنقسام الخلوي. الخلية السرطانية هي خلية عادية حدث بها خلل أدى إلى إنقسام عشوائي دون ضوابط أو قوانين ويطلق عليها الخلية المتمردة الخارجة على القانون. مادة الحامض DNA هي ضابط إيقاع كافة أوجه النشاط الخلوي ويعمل الحامض النووي على تخزين وتقل المعلومات الوراثية كما هي. النمو الشاذ أو غير الطبيعي للخلايا يؤدى إلى ظهور أورام بعضها حميد والآخر خبيث ولكل نوع خصائصه المتميزة التي تختلف عن الآخر. ويحدث الورم من الإنقسام المستمر دون توقف وتتراكم الخلايا فوق بعضها في كتلة نسيجية مسببه ورم حميد في البداية. إذا نجحت بعض من هذه الخلايا في الإنتقال إلى أماكن أخرى من خلال مجرى الدم أو الأوعية الليمفاوية فإنها تكون في المكان الجديد ورم خبيث. وخاصية الإنتقال تعتبر من أخطر خواص الخلية الخبيثة التي تفقد القدرة على التماسك ومن ثم تتباعد وتتحرك من مكان لآخر. وتتحول الخلية السليمة إلى سرطانية في خلال١٥-٢٠سنة. وهناك أسباب متنوعة لحدوث السرطان منها أسباب كيميائية- إشعاعية- بيئية- الإصابة بالبكتيريا والڤيروس. وعموماً فإن مدة التعرض للمركبات السرطانية هي عامل محدد فى حدوث الورم- ليست كل المواد السامة محدثة للسرطان- ليست المادة التي تحدث سرطان فى حيوان ما قادرة على أن تحدث نفس التأثير في حيوان من نوع آخر. يرتبط حدوث السرطان بكل مظاهر وأنماط الحياة بما فيها الغذاء والتدخين والسلوك الجنسي وتناول الكحوليات والتعرض للملوثات. العامل المحدد لإحداث الضرر والسمية بما فيها التأثيرات السرطانية هي التعرض من حيث طبيعته ومدته وتكراره ومادة التعرض. معدلات إستخدام المبيدات الموصى بها في مصر يماثل أو يقل عن المعدل العالمي- جميع المبيدات المسجلة في مصر آمنة إذا تم إستخدامها في ضوء التوصيات المقررة- لا يوجد دليل علمي يفيد أن مبيداً بعينه يسبب أو يساعد في إحداث السرطان- التجارب المعملية على حيوانات التجارب الحساسة بمعدلات أكبر من المعدلات الموصى بها لا تؤكد بصفة مؤكدة على حدوث السرطان في الإنسان- لا تسمح لجنة مبيدات الآفات الزراعية في مصر بتسجيل أي مبيد في مصر محرم إستخدامه بموجب إتفاقية دولية.

ثانياً: مقدمة عامة عن الخلية:

الخلية هي أساس تكوين جسم الإنسان- وهى الأصل والمنشأ لبداية الحياة وعند موتها تنتهي الحياة وهى مصنع متكامل تدور بداخلها كل أنواع التفاعلات البيوكيميائية التي تحدد وظائف الجسم من أجهزة وأعضاء وأنسجة. وتتسم الخلية بأنها وحدة بناء غاية في التعقيد من حيث التركيب والتفاعلات التي تتم داخلها. وقد قام بإكتشاف الخلية العالم روبرت هوك عام ١٦٦٥ وفى عام ١٨٣٦ أكتشف إثنان من العلماء الألمان أن الخلية هي الوحدة الأساسية للحياة وبعد عشرين عام

وضع العالم الألماني فيرشو نظرية تقول أن كل خلية لها مصدر يتمثل في خلايا أخرى سبقتها فى الوجود داخل جسم الكائن الحي وبعد ذلك تم التوصل إلى وجود البويضة والحيوان المنوى.

الخلايا العصبية وخلايا العضلات لا تنقسم ولا تتجدد إذا حدث لها تلف وهى تقوم بأعمال متخصصة ويزداد عددها كلما تقدم نمو الجسم ونفس الشيء مع خلايا الكبد والكلى حيث لا تنقسم بمعدل كبير في الإنسان الكامل النمو ولكن إذا حدث تلف تقوم الخلايا السليمة في هذين العضوين بالإنقسام السريع لتعويض ما فقدته من خلايا بحيث تحافظ على الحجم الطبيعي للعضو.

إنقسام الخلية إعجاز بكل المقاييس المتعارف عليها حيث تحدث بأسلوب واحد ونمط متشابه في جميع أنواع الكائنات الحية. هذا الإنقسام لا يؤدى إلى زيادة عدد الخلايا فقط وإنما يعمل على إنتقال الصفات الوراثية الموجودة في نواه الخلية فى تركيب يسمى بالكروموسومات وهو يحتوى على الحامض النووي DNA متحداً مع أنواع من البروتينات تلعب دوراً في التحكم في نشاط هذا الحامض النووي العملاق. كل خلية جديدة لابد أن تحتوى على نفس الصفات الوراثية التي كانت تحملها الخلية الأم وتقوم الكروموسومات بالدور الرئيسي في إنقسام الخلية التي تتم في مراحل متتابعة بمقدار دقيق وفى توقيت ونظام مبرمج من قبل الخالق سبحانه وتعالى. وكل نوع من الخلايا له وقت يستغرق فى الإنقسام يختلف عن نوع آخر من الخلايا.

هناك جزء من الكروموسومات يتحكم فى نشاط الخلية هو الجين والذي إذا حدث خلل فيه يؤدى إلى زيادة غير طبيعية فى معدل الإنقسام الخلوي. على إمتداد سنوات عديدة يحاول العلماء إثبات هذه الفرضية لتفسير حدوث الأورام السرطانية إستناداً إلى القول بأن الخلية السرطانية ما هي إلا خلية عادية حدث بها خلل أدى إلى إنقسام عشوائي دون ضوابط أو قوانين مما دعي البعض للقول بأن الخلية السرطانية هي خلية متمردة خارجة على القانون تدمر كل ما حولها.

أعيد القول مرة أخرى أن الحامض النووي DNA هو ضابط الإيقاع (المايسترو) الذي يدير وينظم ويتحكم في كل أوجه النشاط داخل الخلية وبالتالي يتحكم في كل ما يتعلق بالكائن الحي من وظائف. في عام ١٨٦٠ تم الكشف عن الكروموسومات داخل نواه الخلايا وهى تختلف في الشكل والحجم وهى ثابتة العدد للنوع الواحد وتوجد أزواج الخلايا الجسمية (٢N) أحدهما من الأب والآخر من الأم. الكروموسومات هي التي تحمل المادة الوراثية (الجين) وهذه الجينات مرتبة طولياً على الكروموسوم.

يقوم الحامض النووي DNA بتخزين ونقل المعلومة الوراثية كما هى ويعتبر الجزء الأساسي للحياة. وفى العادة يوجد هذا الحامض النووي على شريطين خيطين بوليمريه كل منهما يتكون من تحت وحدات يطلق عليها النيوكليتيدات يحتوى على سكر البنتوز (ديوكسى ريبوز) ومجموعة فوسفات وواحد من أربعة جزيئات قاعدية عضوية متميزة إثنان منها هى البيورينات مثل الادينين (A) والجوانين (G) وإثنان منها عبارة عن البيريميدينات مثل السيتوسين (E) والثيامين (T). وترتبط هذه النيوكليتيدات بروابط الفوسفور ثنائي الأستر فى تتابع متميز وبطريق يحقق توجيه معين. التركيب الاهليجى المزدوج لـ DNA شديد الثبات.

الخلية تتكون من غشاء بلازمي شبه منفذ يحيط بها من الخارج ويحميها من الظروف البيئية المعاكسة المحيطة ثم السيتوبلازم (وينقسم إلى اكتوبلازم خارجى واندوبلازم داخلي) ومنه تحدث كل الوظائف الحيوية للخلية وهو يحتوى على عدد من العضيات لكل منها وظائف محددة للحفاظ على نشاط الخلية وتجددها. من هذه العضيات الشبكة الأندوبلازمية والتي تتركب من أغشية حوصلية تسمح بالفصل بين التفاعلات الكيميائية والحيوية المتخصصة وفيها الشبكة الخشنة لوجود الريبوسومات على سطحها وهى تشارك في البناء الحيوي للبروتين أما الشبكة الملساء الخالية من الريبوسومات فهى تلعب دوراً كبيراً فى بناء بعض الهرمونات الاستيرويدية وإزالة سمية بعض المركبات السامة فى تكوين الصفائح الدموية ويوجد جهاز جولجى أعلى النواه ويختص بتركيز ومعالجة وتعبئة وتوزيع النواتج الإفرازية بالخلية ومن العضيدات الهامة الميتاكوندريا وتسمى بيت الطاقة للخلية كما يتم فيها تخزين وتنظيم أيونات الكالسيوم وتتم بها دورة حامض الستريك (دورة كربس) للتنفس الهوائي ويوجد الجسم المركزي فى الخلية الحيوانية فقط ويلعب دوراً كبيراً فى إنقسام الخلية. النواه هي بيت القصيد فى موضوعنا حيث يوجد سائل نووي به عديد من المركبات والجزيئات المختلفة مثل البروتينات وبعض الأحماض النووية كما تسبح الشبكة الكروماتينية في السائل النووي وهى التي تحمل المادة الوراثية. تتكون مادة الكروماتين من بروتينات نووية التي تتحلل مائياً إلى أحماض نووية DNA تحمل المعلومات الوراثية حسب تتابع قواعدها النتروچينية في تتابع الشفرات الوراثية.

ثالثاً: النمو الشاذ أو غير الطبيعى للخلايا :

النمو الشاذ أو غير الطبيعي أو التكاثر الشاذ أو السريع للخلايا يؤدى إلى ظهور أورام Tumer بعضها حميد Benign والآخر سرطاني Malignant. ولكل نوع خصائصه المتميزة التي تختلف عن الآخر.

الورم يحدث من جراء الأنقسام المستمر دون توقف مما يؤدى على تكوين مستعمرة خلوية أحادية المنشأ Monoclonal أى تنشأ من خلية واحدة. هذا الشذوذ الخلوي يحدث بسبب تعرض الخلية الجسمية أو اللاجرثومية لعوامل بيئية مثل الإشعاع والكيميائيات ومن بينها المبيدات أو بسبب الإصابة بالفيروسات مما يؤدى لحدوث طفرات فى چينات معينة يفقدها السيطرة على النمو والأنقسام ولا تتوقف عن الانقسام ويطلق عليها الخلايا المنشأة لنسيج جديد Neoplastic وتتغير خواصها المورفولوچية وتتراكم الخلايا فوق بعضها في كتلة نسيجية مسببة ورم حميد في البداية يمكن استئصاله جراحياً. تبدأ المشكلة عندما تنتقل بعض من هذه الخلايا السرطانية من هذه الكتلة الجامحة في النمو إلى أماكن أو أنسجة أخرى وتعرف هذه الظاهرة بالغزو Metastasis شريطة أن تجد هذه الخلايا طريقها إلى مجرى الدم أو الأوعية الليمفاوية.

عندما تصل هذه الخلايا الشيطانية إلى المكان الجديد تنشأ فيها أورام سرطانية وهنا يكون الورم قد وصل إلى مرحلة الورم الخبيث. وتبدأ هذه الخلية الخبيثة لعنتها الخطيرة حيث تبدأ في الإنقسام

العشوائي مكونة ورم خبيث يقوم بدوره بإتلاف هذا العضو والتأثير على وظائفه. وخاصية الإنتقال هذه تعتبر من أخطر خواص الخلية الخبيثة والتي تؤدى إلى عدم إمكانية السيطرة وحصر المرض في مكان والقضاء عليه. ومن الجدير بالذكر أن الخلايا الخبيثة تفقد القدرة على التماسك نتيجة تغيرات كيميائية في جدارها الخلوي وزيادة الشحنات السالبة على جدار الخلية مما يخلق مجال للتنافر بين الخلايا فتتباعد عن بعضها مما يسمح لها بالإنتقال والإنتشار وهنا تكمن خطورتها. وقد أكتشف حديثاً نشاط فى أنزيم الكولچيناز الذى يقوم بتكسير مادة الكولاچين وهى المادة التي تقوم بلصق الخلايا بعضها البعض مما يؤدى إلى تفكك وهجرة هذه الخلايا إلى أماكن أخرى بالجسم.

رابعاً: الأورام الحميدة والخبيثة:

١- **الورم** Tumor: إصطلاح Tumor أو Tumour مشتق من الكلمة اللاتينية ممتلئ Swelling وهى مشابهه للكلمة الفرنسية القديمة Tumour (الأصل الفرنسي للكلمة Tumour). وتعنى الأمتلاء غير الطبيعي- وتستخدم الكلمة Tumour غالباً كمرادف لنمو حوصلى (منطقة بها سائل مملوء) أو صلب من خلايا منشأة لنسيج جديد Neoplasm (سرطاني Cancerous أو غير سرطاني Non- cancerous). والورم تعبير عن إصطلاح Neoplasm (ويعنى حدوث تقرح Lesion صلب أو سائل متحوصل يتكون أو لا يتكون من نمو غير طبيعي لخلايا Neoplasm) وتزداد هذه الخلايا في الحجم. والورم ليس مرادف للسرطان.

٢- **الورم الحميد** Benign tumor: هو الورم الذى يفتقر إلى Metastasize ويتضمن الورم الحميد من حالة عدم التقدم إلى التقدم المتوسط. بعض الخلايا المنشأة لنسيج جديد Neoplasms تعرف على أنها ورم حميد حيث أنها تفتقر إلى صفات الغزو (مثل السرطان). قد يستمر الورم الحميد في إظهار تأثيرات صحية سلبية. ومن الجدير بالذكر أن هناك بعض الأورام الحميدة ليس لها أضرار على صحة الإنسان. ومن أمثلة الأورام الحميدة التى تحدث تأثيرات ضارة على صحة الإنسان ما يطلق عليه تأثير الكتلة Mass effect أو أورام أنسجة الغدة الصماء التي قد تسبب فى إفراز مفرط للهرمون. وعموماً تحاط الأورام الحميدة بسطح خارجي عبارة عن غمد ليفي يعمل على تثبيط القدرة على السلوك الخبيث Malignant. وقد تصبح الأورام الحميدة في حالة يطلق عليها الأورام الحميدة قبل الخبيثة Premalignant tumor وهى الأورام الحميدة التي تصبح في حالة تسمح لها بالتحول إلى أورام خبيثة.

تسمى الأورام دائماً بإسم نوع الخلية أو النسيج التي تنشأ منها الأورام مضاف إليه المقطع Oma على سبيل المثال Lipoma وهى ورم حميد لخلايا دهنية (Lipocytes)، Chondroma ورم حميد للخلايا المكونة للغضاريف (Chondrocytes)، Adenomas ورم حميد للخلايا المكونة للغدة وهكذا.

٣- **الكتلة أو البروز (النتوء)** Nodule أو Mass: يستخدم هذا الإصطلاح كمرادف للورم وعموماً يستخدم إصطلاح الورم للتعريف العام دون أى إشارة للحجم الطبيعي Physical size أو التقرح Lesion. وبشكل متخصص ومحدد فإن الكتلة Mass تستخدم غالباً حينما يكون التقرح بأقصى قطر بما لا يقل عن ٢٠ ملليمتر بينما البروز أو النتوء يستخدم دائماً حينما يكون حجم التقرح اقل من ٢٠ ملليمتر.

عملية السرطنة: يطلق عليها Carcinogenesis أو Oncogenesis: وأحياناً يطلق عليها Tu-morigenesis: وهى عملية تنتهي بتكوين السرطان ويمكن أن يقال أنها عملية يتم فيها تحول الخلايا العادية إلى خلايا سرطانية. وتتميز هذه العملية بمجموعة من التغيرات على المستوى الخلوي أو الچينى حيث يعاد فيها البرمجة الخلوية بحيث تحدث إنقسام خلوي غير منضبط يؤدى إلى تكوين كتل خبيثة Malignant.

وتعتبر عملية الإنقسام الخلوي عملية فسيولوچية تحدث في الأنسجة في ظل ظروف معينة ومتنوعة. تؤدى الطفرات التي تحدث للحامض النووي DNA إلى تكوين السرطان من خلال إحداث خلل فى عمليات البرمجة الخلوي. مما يؤدى إلى إنقسام خلوي غير متحكم فيه ويؤدى إلى تكوين أورام حميدة Benign tumor. بعض هذه الأنواع تتحول إلى أورام خبيثة.

يعتبر السرطان مرض وراثي، وحتى تبدأ الخلايا في الإنقسام العشوائي لابد أن يحدث تلف في الچينات المسئولة عن تنظيم نمو الخلية. ويشار إلى الچينات التي تحفز نمو وإنقسام الخلايا Proto-oncogenes بينما الچينات المثبطة للأورام تمنع نمو الخلية. وبناء على ذلك فإن هناك ضرورة لتعدد حدوث الطفرات الچينية قبل تحول الخلية العادية إلى خلية سرطانية. يطلق على هذه الفرضية أحياناً Oncoevolution (التطور السرطاني). تعطى الطفرات التي تحدث لهذه الچينات إشارات للخلايا الورمية Tumor cells حتى تنقسم بشكل عشوائي.

قائمة بالعوامل المسرطنة ونوع السرطان

Agent	Cancer Type
(Benzo [a]-pyrene (Tobacco	Lung
Alcohol	.Mouth, Pharynx, Larynx
Dietary Fat	Breast
Asbestos	.Respiratory-tract
Fermented Foods	Stomach
Estrogens	Endometrial, Ovarian, Breast
UV Light	Skin
X-Radiation and Gamma Radiation	.Leukemia, Thyroid, Breast, Bladder, Ovarian, Skin
Tamoxifen	Endometrial
In-Utero Diethylstibestrol	Childhood Cancer

Transabdominal Radiation	Childhood Cancer
Aflatoxin	Liver
(Soot, Coal (Chimeny Sweeping	Scrotal
(Nickel(Nickel Refining	Lung, Nasal
(Wood Dust (Woodworking	Nasal
(Cr(VI) (Leatherworking	Lung
Mustard Gas	Respiratory-tract, Lung
2-napthylamine	Bladder
HPV	.Cervical, Oral, Pharyngeal, Scrotal, Anal
H.pylori	Stomach
EBV	.B-cell Lymphoma, Nasal
Herpes Viruses	Kaposi's Sarcoma
(Polyomaviruses (ex, JCV	Brain
HTLV-1	T-cell Leukemia
Hepatitis B and C	Liver

السرطان Cancer: ليس هذا الإصطلاح مرادف للورم Tumor حيث أن السرطان مكون خبيث Malignant. ويعرف طبياً Malignant neoplasm أى خلايا منشأة لنسيج جديد تنمو بشكل غير منتظم. في حالة السرطان تنقسم الخلايا وتنمو بشكل غير مسيطر عليه مكونة أورام خبيثة. هذه الأورام الخبيثة لها القدرة على غزو الأنسجة أو الأعضاء القريبة وقد ينتشر السرطان إلى مسافة بعيدة في الجسم خلال الجهاز الليمفاوى أو تيار الدم. يجب التأكيد دائماً على أنه ليست جميع الأورام سرطانية. فالأورام الحميدة لا تنمو عشوائي ولا تغزو الأنسجة القريبة ولا تنتشر خلال الجسم. هناك أكثر من ٢٠٠ نوع من أمراض السرطان تصيب الإنسان. يمكن الكشف عن الإصابة بالسرطان عن طريق الفحص المجهرى للنسيج. تتم المعاملة الطبية كيميائياً أو بالإشعاع أو الجراحة. تختلف فرص الشفاء بدرجة كبيرة وفقاً لنوع المرض ومكان وجوده وحالة المرضى وقت بداية المعاملة. ويمكن أن يؤثر السرطان على جميع الأعمار إلا أن هناك بعض الأنواع تكون أكثر سيادة من الأطفال.

٥.١- ما هو السرطان ؟ ?What is Cancar

السرطان هو نمو غير متحكم فيه لخلايا غير طبيعية فى أى مكان بالجسم. هذه الخلايا غير الطبيعية يطلق عليها الخلايا السرطانية Cancer cells أو الخلايا الخبيثة Malignant cells أو لخلخلايا المحدثة للأورام Tumor cells. هناك العديد من السرطانات والخلايا غير الطبيعية Abnor-mal cells التي توجد داخل نسيج سرطاني تعرف بإسم النسيج الذي يحوى منشأ السرطان من خلايا يرير طبيعية (مثال سرطان الثدي Breast cancer- سرطان الرئة Lung Cancer-سرطان القولون Co-lon cancer). والسرطان لا يختص بالإنسان وحده ولكن قد تصاب به الحيوانات وغيرها من الكائنات الحية. وغالباً يمكن أن تتحطم الخلايا السرطانية بعيداً عن نشأتها وتنتقل خلال الجهاز الدوري والليمفاوى. هذه العملية الخاصة بالخلايا السرطانية والتي تترك فيها منطقة ما وتنمو في منطقة

أخرى بالجسم يطلق عليها مرض الغزو الإنتشارى Metastalic Spread. على سبيل المثال إذا إنتشرت الخلايا السرطانية للثدي إلى العظام فهذا يعنى إنتشار سرطان الثدي Metastatic breast cancer.

يوجد كما سبق القول حوالي ٢٠٠ نوع من السرطان معظمهم يمكن أن يندرج تحت الأقسام التالية وفقاً لما أشار إليه المعهد الوطني للسرطان.

١- Carcinoma: وهو السرطان الذي يبدأ فى الجلد أو الأنسجة التي تغطى الأعضاء الداخلية

٢-Sarcoma: وهو السرطان الذي يبدأ فى العظام والغضاريف والدهون والعضلات والأوعية الدموية وغيرها من الأنسجة الضامة والداعمة.

٣- Leukemia: وهو السرطان الذي يبدأ فى الأنسجة المكونة للدم مثل نخاع العظام ويسبب تكوين عدد كبير من خلايا الدم غير الطبيعية والتي تدخل يعد ذلك إلى الدم.

٤- Lymphoma: ويطلق عليه أيضاً Myeloma وهو السرطان الذي يبدأ في خلايا الجهاز المناعي.

٥- Central nervous system cancers: أو ما يطلق عليها سرطانات الجهاز العصبي المركزي وهى السرطانات التي تبدأ في أنسجة المخ والحبل الشوكى. ـ

وعموماً فإن أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في الرجال هي (سرطان البروستاتا والرئة وقولون المستقيم) وفى السيدات (سرطان الثدي، وقولون المستقيم والرئة) وفى الأطفال (الليوكيميا- أورام المخ- أورام الليمف (الليمفوما)).

هناك العديد من العوامل المؤثرة على حدوث السرطان مثل: العمر- الجنس- السلالة- العوامل البيئية المحيطة- الغذاء- العوامل الوراثية. وعليه يختلف معدل حدوث السرطان وأنواعه بإختلاف العوامل السابقة. وعلى سبيل المثال فقد أشارت منظمة الصحة العالمية لبعض المعلومات عن السرطان في العالم.

- يحتل السرطان المرتبة الأولى في أسباب الموت على مستوى العالم. وقد سجل أن حوالي٧،٤ مليون حالة وفاة (أى حوالي١٣٪ من حالات الموت) قد حدثت بسبب السرطان عام ٢٠٠٤ (إحصائيات نشرت عام ٢٠٠٩)
- أن معظم حالات الموت بالسرطان تعزى إلى سرطان الرئة– المعدة– الكبد– القولون– الثدي.
- أن الموت نتيجة السرطان على مستوى العالم سوف يصل عام٢٠٣٠ إلى حوالي١٢ مليون حالة.

هناك مناطق بالعالم تتميز بسيادة بعض أنواع السرطان عن غيره من الأنواع– على سبيل المثال سرطان المعدة يوجد غالباً فى اليابان بينما يندر وجوده بالولايات المتحدة الأمريكية.

٢.٥- ما هى أسباب حدوث السرطان What Causes Cancer?

أى عامل يؤدى إلى أن تتحول وتنمو خلية الجسم العادية إلى نمو غير طبيعي أو شاذ. هناك عوامل وأشياء كثيرة يمكن أن تسبب شذوذ وخلل في الخلايا وترتبط بنمو سرطاني. بعض أسباب السرطان مازالت مجهولة بينما البعض الأخر قد يرجع إلى واحد أو أكثر من الأسباب المعروفة. بعض السرطانات تنمو نتيجة خلل جينى. وبعض حالات السرطان ترجع إلى مجموعة من العوامل معاً. ولو أنه في الغالب أو لا يمكن أن نحدد كيفية نشوء أو بداية السرطان في شخص ما.

فيما يلي قائمة بأهم الأسباب وليست كلها التي تحدث بعض أنواع السرطانات المتخصصة.

١- **التعرض لمركبات أو كيميائيات سامة:** مثل البنزين- الاسبستوس- النيكل- الكادميوم- الفنيل كلوريد- البنزيدين- ت- نيتروز أميد- تدخين السجائر- (تحتوى على الأقل على٦٦ مادة كيميائية محدثة للسرطان)- الافلاتوكسينات.

٢- **الإشعاع الأيونى:** مثل اليوارنيوم- الرادون- الأشعة فوق البنفسجية- التعرض لأشعة ألفا وبيتا وجاما.

٣- **المسببات المرضية:** بعض الأمراض البكتيرية والفيروسية.

٤- **الأسباب الوراثية:** هناك بعض أمراض السرطان المتخصصة ترتبط بالچينات مثل سرطان الثدي- سرطان المبيض- سرطان القولون- سرطان البروستاتا - سرطان الجلد.

من الأهمية بمكان الإشارة إلى أن أى فرد يتعرض للمواد المسببة للسرطان أثناء حياته (مثل ضوء الشمس- تدخين السجائر- أشعة x) ولكن العديد لا يصاب بالسرطان. بالإضافة إلى ذلك العديد من الناس لها چينات ترتبط بالسرطان ولكن لا يظهر المرض. لماذا؟ ولو أن الباحثين غير قادرين على إعطاء إجابة قاطعة. من الواضح أنه كلما إرتفعت معدلات التعرض للمواد المحدثة للسرطان ترتفع فرصة الشخص المعرض للإصابة بالسرطان. بالإضافة إلى ذلك فإن الإنسان الذى يحوى مواد چينية ترتبط بالسرطان قد لا يظهر به السرطان لنفس الأسباب (ونقص المنبه الكافى لقيام المادة الچينية بوظيفتها). بالإضافة إلى ذلك بعض الناس قد تحتوى على إستجابة مناعية عالية تضبط أو تتحكم أو تتخلص من الخلايا التي قد يمكن أن تكون خلايا سرطانية. هناك ما يؤكد أن العادات الغذائية قد تلعب دوراً معنوياً فى الجهاز المناعي بحيث يعمل على منع خلايا السرطان من الحياة. لهذه الأسباب فإنه من الصعب تحديد سبب قاطع لإحداث السرطان.

٣.٥- ما هى أعراض وعلامات السرطان؟ What are Cancer Symptoms and Signs ?

تعتمد أعراض وعلامات السرطان على نوع المرض وأين يقع وأين تنتشر هذه الخلايا. وعموماً فهناك علامات وأعراض غير متخصصة

١- الحمى Fever تظهر بشكل متجدد أو ثابت

٢- التعب Fatigue لا تزال بالراحة

٣- الفقد فى الوزن Weight loss (دون محاولة نقص الوزن)

٤- آلام Pain (دائماً ثابتة)

٥- تغيرات فى الجلد (تلون ووجود بقع فى الفم واللسان)

٦- متاعب فى المثانة

٧- نزيف غير طبيعي من الفم والمهبل والمثانة

٨- كحة دائمة وتغير فى الصوت

٤.٥- ما هي طرق معاملة السرطان ؟ What is the treatment for cancar?

يتم تصميم معاملة مريض السرطان من خلال فريق عمل من الأطباء ويتفق نظام العلاج على نوع المرض ممرحلة تقدم المرض. توضح معظم المعاملات لكل حالة وفقاً لظروفها. وقد تكون سبل التدخل جراحي -Sur

gery أو كيميائي Chemotherapy أو إشعاعي Radiation therapy أو خليط من هذه المعاملات (إثنين أو ثلاثة من هذه المعاملات معاً).

٥. ٥- ما هي توابع حدوث السرطان ؟ What is the Prognosis for cancar?

عوائد Prognosis أو توابع حدوث السرطان على المريض تتراوح من العلامات السيئة إلى العلامات الطيبة. وترتبط هذه العلامات بنوع ومرحلة مرض السرطان. وهناك العديد من التعقيدات التي قد تحدث مصاحبة لمرضى السرطان بعضها يختص بنوع السرطان ومرحلته. وفيما يلي بعض هذه التعقيدات الناجمة عن تقدم المرض أو نتيجة تطبيق برتوكول العلاج وهى على النحو التالي:

١- التعب Fatigue (من المرض أو العلاج)

٢- الأنيميا Anemia (من المرض أو العلاج)

٣- فقد الشهية Loss of appetite (من المرض أو العلاج)

٤- Insomnia (من المرض أو العلاج)

٥- سقوط الشعر Hair Loss (من المرض أو العلاج)

٦- رشح الأنف Nausea (من المرض أو العلاج)

٧- النزيف Lymphcdema (من المرض أو العلاج)

٨- آلم Pain (من المرض أو العلاج)

١- تدهور الجهاز المناعى Immune system depression (من المرض أو العلاج)

خامساً: بعض الملاحظات عن حدوث السرطان:

١- لا تتحول الخلية السليمة إلى خلية سرطانية فى أيام وشهور ولكن هذا التحول يتم ببطء شديد يستغرق سنوات تصل في المتوسط١٢-٢٠سنة في الإنسان بسبب فقد الحامض النووي DNA لسيطرته الفائقة على تنظيم الإنقسام داخل الخلية.

٢- لا يوجد سبب واحد مسئول عن السرطانية ولكن توجد عوامل متعددة قد تعمل معاً فى نفس الوقت أو فى تتابع يحفز أحدهما الأخرى. من الأسباب التعرض المستمر لبعض أنواع الكيميائيات وكذا الإشعاع والإصابة ببعض أنواع البكتيريا والفيروس.

٣- السرطان ما هو إلا نتيجة تغيرات كيميائية بسبب التعرض لعوامل أحدثت تغيرات أو خلل فى مسارات عملية التمثيل.

٤- توجد مواد تحدث السرطان كصفة أصيلة فى جزىء المركب ومع هذا لا نقول أن السرطان يحدث بمجرد لمس أو استنشاق المركب لأن حدوث هذه الأورام تتطلب ظروف خاصة إلى جوار خصائص المركب نفسه مثل طريقة وعدد مرات التعرض والتركيز المستخدم والتركيز الذي يصل لمستوى الخلية والعمر والجنس والظروف البيئية.

٥- توجد مواد مساعدة أو محفزة لحدوث السرطان ولكن ليس معنى ذلك أن جميع المركبات ذات التأثير السرطاني تحتاج لمادة مساعدة. من العوامل التي تحفز حدوث السرطان ضعف جهاز المناعة في الجسم- عدم الإتزان الغذائي- تدخين السجائر- الظروف البيئية- الممارسات الجنسية- تناول الكحولات.

٦- مدة التعرض للمركبات السرطانية عامل محدد في حدوث الورمية- جميع العوامل السابقة مع التعرض المتكرر للمركبات السرطانية تساهم في حدوث الورمية خاصة الخبيثة. وقد يكون التعرض من خلال التلامس المباشر مع المركب المسرطن أو إستنشاقه أو تناوله مع الطعام.

٧- ليست كل المواد السامة محدثة للسرطان (إلا تحت ظروف غير عادية أو شاذة) ولكن كل المواد السرطانية سامة. والعامل المحدد في هذا الخصوص هو الجرعة التي يتعرض لها الإنسان والتركيز الذي يصل للخلية والتركيز المنخفض قد لا يحدث السمية التي يحدثها التركيز العالي ولكنه قد يعمل كعامل مساعد أو محفز بسبب الخلل الذي يسببه في وظائف الخلايا.

٨- تشير الدراسات المعملية والوبائية إلى أن حدوث السرطان فى الإنسان يستلزم التعرض للمادة المسرطنة بتركيزات معينة على إمتداده١٥-٢٠ سنة بينما تحدث الورمية والسرطانية خلال٦-١٢ شهر فى الحيوانات. وتتفاوت هذه الفترات تبعاً لمتوسط عمر الإنسان أو الحيوان لأن عملية تحول الخلايا العادية إلى سرطانية تحدث ببطء شديد وعلى مراحل متعددة.

٩- من السهل إحداث سرطانات مختلفة فى حيوانات التجارب تحت ظروف المعمل ولكن من أصعب الأمور الشفاء منها بمعنى أن عملية حدوث السرطان عملية غير عكسية هذا يعنى أن يسهل جعل الخلية العادية سرطانية ولكن عودتها مرة ثانية إلى الحالة العادية أمر بالغ الصعوبة.

١٠- هناك تفاوت كبير في المكان الذي تحدث فيه السرطانية في الجسم من مركب لآخر حيث أن التفاعلات الكيميائية التي تحدث في خلايا الكبد مثلاً تختلف عن خلايا المثانة أو الأمعاء.

١١- قد تكون المادة الأساسية أو المركب الأصلي غير محدث للورمية أو السرطانية ولكن أحد نواتج تمثيله داخل الجسم ذات تأثير سرطاني على عضو معين وهذا السلوك شائع في الكثير من المبيدات... في الغالب فإن هذه النواتج التمثيلية تخرج من الجسم مع البول والعرق.

١٢- ليست المادة التي تحدث سرطان في حيوان ما قادرة على أن تحدث نفس التأثير في حيوان من نوع آخر مثل الفئران والجرذان فلكل خصائصه وسلوكه ونشاطه الأنزيمي.

١٣- ليست كل مادة تحدث سرطان في حيوانات التجارب قادرة على إحداث نفس التأثير في الإنسان ربما كانت درجة التشابه أو القرابة في التركيب الخلوي والنظم الإنزيمية والهرمونية وغيرها.

خلاصة القول

أن الورمية والسرطانية منظومة في غاية التعقيد لا ترجع لعامل واحد وإنما لعوامل عديدة متداخلة منها ما سبق ذكره إضافة إلى العوامل النفسية والسلوكية والضغوط الحياتية والإجتماعية والنمط الغذائي والثقافي وممارسة الرياضة ونوعية وشدة التشريعات التي تستهدف أمان الإنسان وعدم أو تقليل تعرضه للسموم السرطانية وغيرها أو المواد المساعدة في إحداث الورمية والسرطانية.

سادساً: المسببات الطبيعية الكيميائية للسرطان

١- الكيميائيات المسرطنة

١.١ الايدروكربونات عديدة الحلقات

١.٢ النيتروز أمينات

١.٣ الأمينات العطرية وأصباغ الأزو

١.٤ الافلاتوكسينات

١.٥ المواد الإلكيلية

١.٦ الكيميائيات غير العضوية

المبيدات ليست السبب الوحيد المسئول عن حدوث الأورام السرطانية.

سابعاً: الحقيقة القاطعة:

- **الأمراض والتأثيرات الصحية والبيئية الأخرى تحدث دائماً بسبب الأستخدام غير الواعي والخاطئ والاسراف فى أي عامل ما ومن ضمنه المواد الكيميائية ومنها المبيدات والأدوية وتقع تحت مظلة «علم السموم» ويجب التأكيد على أنه لا يسمح بإستخدام هذه المواد سواء على المستوى العالمي أو المحلى إلا بعد التأكد من أمان إختبارات تقويم المخاطر والتي تتعدى آلاف التجارب المعملية والميدانية وحتى الوبائية على المدى القصير والطويل يجب أن نؤكد على حداثة وصعوبة الإختبارات ومتطلبات التسجيل والتشريعات التي تؤكد على الأمان النسبي لأي مركب وفقاً للإجراءات والمرجعيات العالمية.**
- **السرطان ليس مرض متسبب عن سبب واحد ولكنه مرض متعدد الحدوث أى يصيب جميع أجزاء جسم الإنسان ويتسبب عن العديد من العوامل خارج وداخل الجسم وجميعها تتميز فى صفة عدم السيطرة على نمو الخلايا الإنسانية والحيوانية أينما كانت. البعض يشير إلى أن السرطان ليس له سبب ويستدل على ذلك بأن هناك الكثير من الأطفال يولدون مصابون بالسرطان وهذا الرأي يتجاهل العوامل الوراثية والجينية وحالة الأم وسلوكياتها في التدخين وتناول الغذاء والتعرض للكيميائيات وغيرها من الممارسات الخاطئة والتي تنعكس سلباً على الجنين.**
- **٣٥-٨٠٪ من حالات السرطان في الإنسان ترتبط بالبيئة التي يعيش فيها. يتوافق حدوث السرطان مع كل مظاهر وأنماط الحياة بما فيها الغذاء (٣٥٪) والتدخين (٣٠٪)- والسلوك الجنسي٧١٪) والحرفة أو المهنة (٤)- والإصابة بالفيروسات (٥٪)- والعوامل الجغرافية (٣٪)- وشرب الكحولات (٣٪) والتعرض للملوثات (٢٪) والمواد المضافة للغذاء (١٪) والأدوية (١٪)- والمنتجات الصناعية (١٪)- عوامل أخرى.**
- **من يقبل بالتعامل مع السموم سواء كانت مبيدات أو أدوية أو غيرها عليه أن يقبل بمفهوم الفائدة في مقابل الضرر حيث لا توجد مادة بدون ضرر أو ذات أمان مطلق حيث أن الأمان النسبي.**

× **العامل المحدد لإحداث الضرر والسمية بما فيها التأثيرات السرطانية (على المدى الطويل) يتوقف على التعرض (طبيعة التعرض- مدة التعرض- تكرار التعرض- مادة التعرض).**

× **الحكم على أن المركب مسرطن يخضع لبروتوكولات عالمية متفق عليها بين رجالات السموم «التوكسيكولوچى) والأمراض السرطانية والوبائية الأخرى وما يجرى على المبيدات هو نفسه ما يتم على الأدوية وغيرها من الكيميائيات الصناعية أو الزراعية طبيعية كانت أم صناعية. هذا البروتوكول يقع تحت مظلة عريضة من الإختبارات يطلق عليها تقويم المخاطر تستغرق ما يزيد عن ١٠ سنوات وبتكلفة لا تقل عن ١٥٠ دولار للمركب الواحد بغرض التأكد من الأمان النسبي.**

× **يتصدر سرطان الثدى (٣٥،٧٪) أعلى نسبة لحدوث أورام السرطان في مصر يليه عنق الرحم (١٦،٢٪) والقولون (١١،١٪) والمعدة (١٠،٤٪) والمبيض (٦،٥٪) والكبد (٥،٥٪) والخلايا الليمفاوية (٤،٨٪) والمريء (٤،٥٪). بالنسبة للجنسين يصل سرطان الرئة في الذكور (٣٤،٩٪) والإناث (١١،١٪).**

× **سجلت أعلى وفيات بسبب حدوث السرطان فى أوروبا الشرقية (٦٣،١/١٠٠ ألف حالة) يليها أمريكا الشمالية (٥٢،٨ حالة) ثم جنوب أوروبا (٥٠،٤ حالة) ثم غرب أوروبا (٤٨،٩ حالة) ثم شمال أوروبا (٤٥،١ حالة) ثم أستراليا (٣٦،٧ حالة). ولا توجد إحصائيات عن الدول الأفريقية ولا دول الشرق الأوسط.**

العوامل المسئولة عن السرطان فى الإنسان

العوامل الأساسية	نسبة الحدوث٪
الغذاء	٣٥
الدخان (السجائر)	٣٠
السلوك التناسلي والجنسى	٧
الفيروسات	٥
الوظيفة – المهنة	٤
العوامل الجغرافية	٣
الكحولات	٣
التلوث	٢
المواد الإضافية للغذاء	١
الأدوية	١
المنتجات الصناعية	١
عوامل غير معروفة	٢

ثامناً: المبيدات والسرطان

١- أن معدلات الإستخدام التى توصى بها رسمياً لجنة مبيدات الآفات الزراعية للمبيدات المسجلة فى مصر يماثل أو يقل عن المعدلات العالمية فى كثير من الأحيان وأن أى تجاوز لهذه المعدلات لا تتحمل تبعاته وزارة الزراعة وإستصلاح الأراضي أو لجنة مبيدات الآفات الزراعية.

٢- يستخدم العالم سنوياً ٥ مليون طن من المبيدات وفى العالم ٦،٥ مليار نسمة أى ٧٧٠ جرام لكل إنسان على كوكب الأرض.

٣- تدل الموافقات الفنية للإستيراد خلال الخمس سنوات الأخيرة أن المتوسط السنوي لكمية مبيدات الآفات الزراعية المستخدمة فى مصر بطرق رسمية لا يتجاوز ٧ آلاف طن «مادة فعالة» أى بمعدل نصف كيلو جرام أو٥٠٠ جرام مادة فعالة للفدان إذا إعتبرنا أن المساحة المحصولية في مصر هى ١٤ مليون فدان. وإذا إعتبرنا أن عدد سكان مصر٩٠ مليون فإن ما يخص الفرد حوالي ٧٧ جرام/فرد سنوياً أى ١/١٠ مما يتعرض له الإنسان على كوكب الأرض.

٤- أن ما يتبقى من أى مادة فعالة ويصل إلى المستهلك بعد الحصاد هو جزء من كل مائة ألف جزء من المادة الفعالة التي يتم رشها على المحصول بالفعل، وبذلك فمن المتوقع أن يصل إلى المستهلك من أى فدان معامل بالمبيدات– حسب التوصيات الفنية هوه ملليجرام فى العام (٥٠٠ جرام/١٠٠ ألف جزء معدل الفقد) ولما كانت التقديرات تشير إلى أن كل ٧ أفراد يستهلكون ما ينتجه فدان على مدار العام فإن ما يصلهم من المبيدات المرشوشة يعادل ٥ ملليجرام في العام أى أقل من ٢ ميكروجرام للفرد فى اليوم وذلك معدل لا يرقى إطلاقاً إلى حد السمية الحادة أو السمية المزمنة.

٥- معنى ذلك أن المبيدات المسجلة فى مصر كلها آمنة إذا تم إستخدامها وتداولها فى إطار القوانين والقواعد المنظمة وفى ضوء التوصيات المقررة– أما إساءة الإستخدام وغش وتهريب المبيدات فهي مسئولية الأفراد بالدرجة الأولى وتأتى مسئولية الدول أو الحكومات فى محاربة ومحاسبة الفساد بتوفير سبل الرقابة وتغليظ العقوبات على المخالفين. وهذا ما تسعى إليه وتنادى به لجنة مبيدات الآفات الزراعية بوزارة الزراعة وإستصلاح الأراضي.

٦- السرطان من أخطر الأمراض التي تهدد حياة الإنسان في الألفية الجديدة ولذلك فقد أصبح مادة إعلامية جيدة تجد صدى واسع إعلامياً.

٧- رغم تعدد أسباب السرطان إلا أن معظم هذه الأسباب قد تم التوصل إليها إما من خلال دراسات علمية على حيوانات تجارب يؤخذ الإنسان فيها بالقياس فقط وليس طبعاً بالتجريب المباشر كما قد يستدل على هذه السببية من خلال بيانات إحصائية تؤدى إلى أدلة "غير مطلقة وغير مؤكدة" ولكن قد يؤخذ بها لأنها الأحوط بطبيعة الحال.

٨- تدل البيانات العالمية على إنخفاض معدل الإصابة بالسرطان في مصر بصفة عامة وبغض النظر عن المسببات (٧٠-١٠٠حالة/مائة ألف نسمة في مصر) مقارنة بالدول المتقدمة مثل الدنمارك (٣٢٦ حالة/مائة ألف نسمة) والولايات المتحدة وفرنسا(٣٠٠ حالة/مائة ألف نسمة) وكندا والنرويج (٢٩٧-٢٩٩حالة/مائة ألف نسمة) وألمانيا (٢٨٢ حالة/مائة ألف نسمة) والمملكة المتحدة (٢٦٧ حالة/مائة ألف نسمة) إلى آخر القائمة. المعدل في مصر لا يصل إلى أكثر من نصف المعدل العالمي.

٩- أن السرطان مرض مزمن وله فترة سكون طويلة ولذلك فقد يصعب تشخيص الإصابة بشكل دقيق خاصة مع تعرض الإنسان إلى العديد من مسببات الأمراض العضوية والنفسية في البلدان التي لا يحتفظ مواطنوها بسجلات طبية ونأسف إذا نقول أن ذلك هو الحال في مصر.

١٠- لا توجد دراسة ميدانية واحدة «تؤكد» على زيادة معدلات السرطان السنوية محسوبة على أساس عدد الحالات الجديدة المنتشرة بين مائة ألف فرد نتيجة التعرض للمبيدات في أي بلد من بلدان العالم بما في ذلك مصر.

١١- لا يوجد دليل علمي أو ثقافي في أى جهة علمية معتمدة محلياً أو عالمياً يفيد بأن مبيداً بعينه قد تسبب أو ساعد في إحداث سرطان بعينه في الإنسان. هذا مع العلم بأن الدراسات المعملية لسمية مبيدات الآفات الزراعية على الثدييات تجرى على حيوانات تجارب «قياسية حساسة» وبمعدلات أو جرعات أكبر بكثير من المعدلات الموصى بها أو التي يمكن وصولها للإنسان بعد التطبيق.

١٢- تفيد البيانات الصادرة عن الهيئة العالمية لبحوث السرطان iarc التابعة لمنظمة الصحة العالمية (who) أنه من بين ٩٤٢ مادة لا يوجد سوى ١٠٧ مادة تسبب سرطانات للإنسان بشكل قطع وليس من بين هذه المواد مبيد واحد من مبيدات الآفات الزراعية المستخدمة سواء كان ذلك في مصر أو في غيرها من دول العالم.

١٣- لجنة مبيدات الآفات الزراعية- وزارة الزراعة واستصلاح الأراضي لا تسمح بتسجيل أي مبيد في مصر محرم إستخدامه بأي إتفاقية دولية.

تاسعاً: عالم المبيدات والسرطان بالأرقام :

- فى عام ١٩٧٣ أشارت منظمة الصحة العالمية إلى حدوث ٥٠٠ ألف حالة من التسمم الحاد بالمبيدات سنوياً .
- فى إحصائية عام ١٩٨٠ تم الإشارة إلى أن نسب حدوث حالات التسمم الحاد نتيجة المبيدات في أندونسيا تصل إلى ٢٨٪ يليها البرازيل ١٦٪ ثم المملكة المتحدة ٥٪ وأستراليا ٣٪ وكندا ٢٪ والولايات المتحدة الأمريكية ٠،٨٪.
- أعلى نسبة من حالات التسمم بالمبيدات وفقاً للتركيب الكيميائي للمبيد ترجع إلى المبيدات الفوسفورية العضوية يليها البيروثريدات.
- تصل حالات التسمم الحاد بالمبيدات في عمال الزراعة بالدول المتقدمة ١٨،٢ حالة لكل ١٠٠ألف عامل يعملون طوال الوقت ومعدل ٧،٤ حالة لكل مليون حاله من أطفال المدارس.
- يرجع إرتفاع التسمم الحاد بالدول النامية إلى ضعف نظام الرقابة وإنخفاض المواجهة- النقص في التدريب— عدم كفاية النظام المعلوماتى- قصور في التشريعات- إنخفاض مستوى أدوات الحماية الشخصية.
- تندرج المبيدات الحشرية في المرتبة الخامسة ضمن الأسباب الرئيسية لحوادث التسمم.
- يمكن تقسيم المجاميع الأكثر تعرضاً للخطورة من التسمم بالمبيدات فى عمال مصانع المبيدات والقائمين بالتطبيق ثم الأطفال والأشخاص الذين تعرضوا للانتحار ثم الباحثين.
- يحتوى تبغ السجائر على ٤٠٠٠ مادة سامة و٦٠مادة مسببه للسرطان.

- يسبب السرطان نسبة ١٣٪ من معدلات حدوث الوفاة للإنسان على المستوى العالمي (أى ٧،٤ مليون حالة سنوياً) بإحصائية عام ٢٠٠٤ ومن المتوقع أن يصل هذا الرقم إلى ١٢ مليون عام ٢٠٣٠.
- أظهر الحصر الذي أجرى في الأكوادور عام١٩٩١ أن أكثر من ٦٠٪ من عمال الزراعة يعانون من واحد أو كثير من أعراض التسمم.
- أوضحت الدراسات التي أجريت على مراعى ولاية نبراسكا والقائمين بالرش وخاصة الذين يتعاملون بشكل دوري مع المبيدات الفوسفورية العضوية أن٣٠٪ من أفراد التجربة ظهر عليهم إنخفاض فى مستوى أنزيم الكولين إستريز كما ظهر على ٢٠٪ أعراض الصداع والإسهال.
- فى دراسة بولاية تكساس عام ١٩٩٩ على ١٥٢ حالة تسمم مهني أن ٧٠٪ من الرجال، ٧٠٪ منهم تراوحت أعمارهم مابين ٢١-٥٠ عاماً.
- قدرت حالات التسمم التي أمكن إرجاعها إلى المبيدات بحوالي ٣ مليون حالة من التسمم الحاد سنوياً أم عن حالات الوفاة فقد وصلت إلى٢٢٠ ألف حالة إحصائية WHO عام ١٩٩٠).
- قدرت منظمة الصحة العالمية تسجيل حالة واحدة لكل ٥٠ حالة تسمم متوقع حدوثها.
- تعرض العاملين في قطاع الزراعة للمبيدات في أمريكا اللاتينية يصل إلى١٣ ضعف تعرض العاملين بالولايات المتحدة الأمريكية.
- حوالى١٨٪ من الأورام المؤثرة على الأطفال فى البرازيل هى نتيجة تعرض الآباء لمبيدات الآفات.
- يزداد مستوى المخاطر لدى الأطفال الذين يعمل آبائهم وأمهاتهم فى قطاع الزراعة ويتعرضون للمبيدات بصفة شبه دائمة.
- الإقتراب من النحافة بقدر الإمكان يقلل الإصابة بالسرطان.
- تجنب تناول المشروبات التي تحتوى على سكر أو الكحول يقلل من الإصابة بالسرطان
- الدهون الموجودة بالجسم تلعب دوراً حاسماً في نمو السرطان
- يمكن منع إصابة ٣ مليون شخص بالسرطان سنوياً إذا أتبعت التوصيات الثلاثة السابقة
- ضمن الأطعمة التي ينصح بها المختصون: الطماطم-الكرنب-القرنبيط-الفجل-البصل-الأسماك-الموالح-الجرجير-الشاى الأخضر-عين الجمل.
- السرطان الأكثر إصابة للذكور: سرطان المثانة(١٥٪)- سرطان الكبد (١٢٪)- الورم اللمفى (١٠٪)- الليوكيميا(٩٪)- سرطان الرئة (٦٪)-سرطان القولون (٥٪)- سرطانات أخرى (٤٣٪).
- السرطان الأكثر إصابة للإناث: سرطان الثدي(٣٦٪)- الورم اللمفى (٧٪)- الليوكيميا(٦٪)- سرطان المثانة (٥٪)- سرطان القولون (٥٪)- سرطان الكبد (٤٪)- سرطانات أخرى (٣٧٪).
- فى تحليل لحالات التسمم بالمبيدات المسجلة فى كوستاريكا عام ١٩٩٤ أتضح أن ٤٨٪ من حالات التسمم عن طريق الفم،٢٩٪عن طريق الإستنشاق، ٢١،٤٪ عن طريق الجلد. وبالنسبة لتقسيم حالات التسمم وفقاً لطبيعة العمل إتضح أن ٣٤٪ لأسباب مهنية، ٤٣٪ تحت ما يسمى بالحوادث، ١٩٪ عن طريق الإنتحار. كما أن نسبة حدوث التسمم في الرجال تصل إلى حوالى٧٠٪ وفى الإناث ٣٠٪.

عاشراً : بعض المصطلحات الهامة

Aggressive	عدوانية
Invasion	غزو
Apoptosis	الموت الخلوي المبرمج
Radiographic	التصدير الإشعاعي
Radio therapy	العلاج الإشعاعي
Chemotherapy	العلاج الكيميائي
Tumor	ورم
Neoplasm	منشأ
Proliferation	تفرع- تكاثر
Malignant	خبيث
Cancer	سرطان
Benign	حميد
Invasive	غازي
Pre- cancer	ورم محتمل السرطنة
Atypia	خلايا غير نمطية
Dysplasia	خلايا مختلة التنسج
Prognosis	نتيجة العلاج
Carcinoma	سرطان الخلايا الطلائية
Sarcoma	سرطان يتبع النسيج ...
Lymphoma	سرطان يتبع الجهاز الليمفاوي
Leukemia	سرطان يتبع خلايا الدم
Mastectomy	استئصال الثدي
Lymph nodes	العقد الليمفاوية
Diagnosis	تشخيص
Screening	تقيم
Hepatomegaly	تضخم فى الكبد
Seminome	ورم منوى
Carcinogenesis	عملية السرطنة
Oncogenesis	عملية السرطنة
Chondracyte	خلية مكونة للغضروف
Lipome	ورم حميد لخلايا دهنية
Lymphedema	النزيف
Surgery	جراحي
Metastasis	غزو
Non-cancerous	غير سرطاني
Nausea	رشح الأنف
Loss of appetite	فقد الشهية
Immune System depression	تدهور الجهاز المناعي

حادى عشر: قائمة المراجع

1. Akslen, L. A. and Varhaug, J. E. (1990). Thyroid carcinoma with mixed tall-cell and columnar cell features. AJCP, 94: 442-445.
2. Carmichael, N. G. (1989). Assessment of hazards to workers applying pesticides. Food. Add. Contam. 6, Suppl. 1, 21-27.
3. Cohen, A. M. and Winawer, S. J. (1995). Cancer of the colon, rectum and anus. Mcgraw-Hill mc, New York.
4. EPA (1997). Pesticide Assessment Guidelines. Subdivision us Applicator Exposure Monitoring.
5. Fearon ER, Volgelstein B (June 1990). " Agenetic modle for colorectal tumorigenesis". Cell 61 (5) : 759-67.
6. Gunther, F. A. (1980). Minimizing occupational exposure to pesticides: Reliability of analytical methodology. Residue Reviews, 75,113.
7. Horwich, A. (1995). Oncology, a mulyidisciplinary textbook, Chamman and Hall Medical London.
8. Jaffe, LF (2003). " Epigenetic theories of cancer initiation". Advances in cancer research. Advancesin Cancer Research 90: 209-30.
9. Knudson AG (November 2001). " Two genetic hits (more or less) to cancer". Nature reviews. Cancer 1(2): 157-62.
10. Parker, S. L., Tong, T., Bolden, S. and Wingo, P. A. (1997). CA, 47:5-27.
11. Rasnick, D; Duesberg, PH (1999). "How aneuploidy affects metabolic control and causes cancer". The Biochemical Journal 340 (3): 621.
12. Ries, L. G., Miller, B. A. and Hankey, B. F. (1994). Cancer Statistics Review, 1973-1991.
13. Sherif, M. and Ibrahim, A. S. (1987). The profile of cancer in Egypt. Arab World Printing House, Cairo.
14. Skarim, E. T. (1996). Atlas of diagnostic oncology, 2nd edition, Mosby – Wolfe, London.
15. Villeneuve, PJ; Mao Y (November 1994). "Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada". Canadian Journal of Public Health 85 (6): 385-388.
16. World Health Organization (1975). Survey of exposure to organophosphorus pesticides in agriculture. WHO Geneva, VBC/75.9.
17. Zimmerman, H. M. (1969). Brain tumors, their incidence and classification in man and their experimental production. Ann NY Acad. Scien., 159:337-359.

الفصل العاشر
قائمة المصطلحات
GLOSSARY

الفصل العاشر
قائمة المصطلحات
GLOSSARY

A

Absolute safety	أمان مطلق
Absorb	إمتصاص
Acaricide	مبيد أكاروسى
Acceptable daily intake	تناول يومى مقبول
Accumulation	تراكم
Acetylation	عملية الأستلة
Acetyle choline	الأسيتيل كولين
Acidose	زيادة الحموضة
Action potential	فعل الجهد
Action	فعل
Activation	تنشيط
Activator protease	منشط إنزيم البروتيز
Activator	منشط
Active ion transport	النقل النشط للأيون
Acure poisoning	تسمم حاد
Acute dermal toxicity	سميه حادة عن طريق الجلد
Acute inhalation toxicity	سميه حادة عن طريق الاستنشاق
Acute oral toxicity	سميه حادة عن طريق الفم
Acute	حاد
Additive effect	تأثير إضافى
Adipose tissue	نسيج دهنى
Administration	معاملة
Adrenal gland	غدة الأدينال
Adrenalectomized	نزع غده الأدرنيال
Adulteration	غش
Affinity	توافق
Aflatoxin	سم يفرزه الفطر
Age	عمر
Aging	الهرم – الكهولة
Aliphatic	أليفاتى
Allowance	حصه – نصيب
Alteration	تعديل – تبديل
Amalgamation	إندماج
Ambient water	ماء محيط
American Cancer Society	جمعية السرطان الأمريكية

American robin	طائر أبو الحناء الأمريكى
American sparrow	عصفور دورى أمريكى
Ames test	إختبار إيمس
Amidase	إنزيم الأميد
Aminergic receptor	مستقبل أمينى
Anesthetic agent	عوامل مخدره
Anesthetization	تخدير
Anionic site	جانب أنيونى
Antagonism	تضاد
Antagonistic effect	تأثير تضادى
Antarctic snow	القطب المتجمد الجنوبى
Anticholinergic	مضاد للفعل الكولينى
Anticholinesterase	مضاد لإنزيم الكولين إسترنر
Anticonvulsive	مضاد للإرتجاف
Antitumorigenic	مضاد لإظهار الأورام
Apolar	غير قطبى
Application	معاملة
Appreciable risk	خطر واضح
Apprehension	خوف
Aquarium	حوض مائى
Aquatic	مائى
Aqueous phase	مظهر مائى
Aromatic compound	مركب عطرى
Artificial diet	غذاء صناعى
Asphyxiation	عملية الخنق
Assay	تقييم
Assessment	تقدير
Ataxia	عدم تنسيق الحركات العضلية
Ataxic gail	مشى غير طبيعى
Atomization	طريقة الرذاذ
Atomizer	بشبورى
ATP ase	إنزيم أدينوسين ثلاثى الفوسفات
Atropinization	معاملة بالاتروبين
Autonomic system	جهاز ذاتى
Autopsy	تشريح الجثة
Axon	محور عصبى

B

Back cross	خلط رجعى
Bald eagle	نسر

Beagle	كلب صيد
Behavior	سلوك
Benign tumor	ورم حميد
Binding behavior	سلوك الإرتباط
Binding	إرتباط
Bioaccumulation	تراكم حيوى
Bioassay	تقييم حيوى
Biocide	مبيد حيوى
Bioconcentration	تركيز حيوى
Biogenic amine	أمين حيوى
Biological dilution	تخفيف بيولوجى
Biomagnification	تضخم حيوى
Biphasic	ثنائى المظهر
Blanching	إبيضاض
Botanical	نباتى
Bottom feeders	متغذيات القاع
Brain	مخ
Brominated compound	مركب يحتوى على البروم
Brushing	تنظيف
Bulfrog	ضفدع أمريكى كبير

C

Carbamylation	كربمه
Carcinogen	إحداث السرطان
Carcinogenesis	ماده محدثة للسرطان
Carcinogenic	ميل لإحداث تأثير سرطانى
Carcinogenicity	إحداث السرطان
Carcinoma	حاله ورم سرطانى
Carnivores	كائنات تتغذى على اللحم
Carp	سمك الشبوط
Catalyst	عامل مساعد
Catharsis	إفراغ الأمعاء
Cell turnover	تحول الخلية
Cement	طبقة السمنت
Central nerve cord	حبل عصبى مركزى
Central nervous system	جهاز عصبى مركزى
Characteristic	سمه – خاصية
Chemical mediator	وسط كيميائى
Chemical transmission	نقل كيميائى
Chemosterilant	معقم كيميائى

Chitin synthesis	تخليق الكيتين
Cholinergic junction	إتصال كولينى
Cholinergic system	نظام كولينى
Chorerataxic phase	الرقص غير المتناسق
Chromosomal aberration	خلل كروموسومى
Chronic dosing	تجريع مزمن
Chronic poisoning	تسمم مزمن
Chronic	مزمن
Cleavage of ester bond	إنشقاق الرابطة الاسترية
Clonic phase	الإستلقاء على الظهر
Co-distillation	تقطير مشترك
Cofactor	عامل مساعد
Coho salmon	سمك السلمون
Colorimetric	تقدير لونى
Coma	إغماء
Compartment	قسم
Competition	منافسه
Concentration	تركيز
Confidence limit	حد الثقة
Congregate	تتجمع
Conjugating agent	عامل إرتباط
Conjugation mechanism	آلية الإرتباط
Conjugation system	نظام إرتباط
Contact poison	سم ملامس
Contaminant	ماده ملوثة
Contamination	إتساخ
Continine	منتج تمثيل رئيسى للنيكوتين
Controversial	خلافى
Convulsion	إرتجاف
Corrected mortality	موت مصحح
Correlation index	دليل الإرتباط
Cotoxicity factor	عامل السمية المشتركة
Cotoxicty coefficient	معامل السمية المشتركة
Coulombic binding	إرتباط كولومبى
Cross-resistance	مقاومة مشتركة
Cumulative effect	تأثير متجمع
Cumulative frequency curve	منحنى تكرارى متجمع
Curarzation	معاملة بالكيروير
Cuticle	جليد
Cyanosis	نقص أكسجين الدم

D

Daily intake	تناول يومى
Deacylation	فقد الأسيل
Dead storage	تخزين ميت
Dealkylation	فقد الألكيل
Deamination	فقد الأمين
Dearrangement	تشويش
Death	موت
Decarbamylation	فقد الكربمه
Decarboxylation	فقد الكربوكسيل
Dechlorination	فقد الكلور
Defecation	إرتداد
Degradation	تحلل
Degree of synergism	درجة التنشيط
Degree of turnover	درجة التحول
Dehydrochlorinase	إنزيم فقد الكلور
Dehydrochlorination	فقد الكلور نتيجة التحلل المائى
Dehydrogenation	فقد الهيدروجين
Delayed ataxia	عدم اتساق العضلات المتأخر
Delayed demyelination	فقد ميلينى متأخر
Delayed neurotoxicity	سمية عصبية متأخرة
Demethylation	فقد الميثيل
Demyelination	فقد الميلين
Denitration	فقد النيترات
Dependent joint action	تأثير مشابه للفعل المشترك
Dephosphorylation	فقد الفسفرة
Depolarization	عدم استقطاب
Deposit	راسب
Depressant	خامد
Dermal gland	غدة جليدية
Dermatitic	إلتهاب الجلد
Desication	جفاف
Desorption	فقد الامتصاص
Desulfuration	فقد الكبريت
Detection	استكشاف
Detergent	ماده ناشرة
Detoxification	فقد السمية
Development toxicity	سمية على التطور
Diastole	إرتخاء
Diffusivity constsnt	ثابت الإنتشار

Dilution	تخفيف
Dipping	غمر
Dissimilar joint action	تأثير مستقل للفعل المشترك
Dissipation	تبديد – إختفاء
Distribution	توزيع
Dizziness	دوار
Domestic animal	حيوان أليف
Dominance	سيادة
Dosage	جرعة
Dose – response	الجرعة – الإستجابة
Dose	جرعة
Double bond	رابطه زوجية
Drowiness	دوار
Drowning	غرق
Duodenum	إثنى عشر
Dust	مسحوق
Dynamic equilibrium	إتزان ديناميكى
Dynamic	متحرك

E

Ecosystem	نظام بيئى
Edema	إستسقاء الرئة
Efferent nerve fiber	ليفة عصبية صادره
Electrical insulation	عزل كهربى
Electronegative	سالب للإلكترون
Electrophilic	محب للإلكترون
Elimination	تخلص
Emetic effect	تأثير مقىء
Empirical method	طريقة تجريبية
Empirical observation	ملاحظة تجريبية
End product	منتج نهائى
Endocrine system	جهاز الغدد الصماء
Endocrinology	علم الغدد الصماء
Endocuticle	جليد داخلى
Environment	بيئة
Environmental toxicology	علم السمية البيئية
Enzymatic	إنزيمى
EPA	وكالة حماية البيئة الأمريكية
Epicuticle	فوق الجليد
Epidemiology	علم الوبائيات
Epilepy	صرع

Epoxidation	الإيبوكسده
Epoxy ring	حلقة إيبوكسى
Equilibrium point	نقطة الاتزان
Equilibrium	إتزان
Esteratic site	موقع استراتى
Estrogenic activity	نشاط إستروجينى
Eutrophication	تشبع غذائى
Evaporation	بخر
Excised cuticle	جليد مستأصل
Excitation	إثارة
Excretable compound	مركب قابل للإخراج
Excretion	إخراج
Exocuticle	جليد خارجى
Expected mortality	موت متوقع
Exposure period	فترة التعريض
Exposure	تعريض
Extrapolation	إستقراء
Extremely toxic	فائقة السمية
Extrinsic factor	عامل خارجى

F

FAO	هيئة الأغذية والزراعة
Fathead minnows	سمك أوروبى صغير
Feeding technique	طريقة التغذية
Fetus	جنين
Fibrillation	تليف
First –order kinetics	تفاعل كيناتيكى من الدرجة الأولى
Fitting	تطابق
Flatness	أكثر أفقية
Fluorescence detection	إظهار فلورسينى
Fluorescence	فلورسينى
Food additive	مضاف للطعام
Food chain	سلسلة غذائية
Food consumption	إستهلاك غذائى
Food web	شبكة غذائية
Fumigant	ماده مدخنه
Fumigation	تدخين
Fungicide	مبيد فطرى

G

GABA	حمض جاما أمينو بيوتريك
Gall bladder	حوصلة صفراوية

Ganglia	عقد عصبية
Ganglion	عقده عصبية
Garter snake	حية أمريكية
Gastric lavage	غسيل معدة
Gene expression	تعبير جينى
Gene	جين (ماده وراثية)
Genetic	وراثى
Genetic defect	عيب جينى
Genetic divergence	إنحراف وراثى
Genetic impairment	خلل جينى
Genotoxic agent	عامل سام للجين
Genotoxicity	سمية وراثية
Gentoxic carcinogen	مادة مسرطنة للجين
Giddy	دوار
Ginger paralysis	شلل الزنجبيل
Glomerulus	مكببة
Glutathion –S-transferase	إنزيم يعتمد على الجلوتاثيون
Glutathione-mediated metabolism	تمثيل بفعل الجلوتاثيون
Granulocyte	خلية محببة
Grebes	طيور الغواص

H

Hair sensilla	شعيره حسية
Half – life	نصف فترة الحياة
Hazard	ضرر
Headache	صداع
Heartbeat	ضربات القلب
Hemoprotein	بروتين الدم
Hemorrhage	نزيف
Hepatitis virus	فيروس الكبد
Hepatoma	ورم حميد بالكبد
Herbicide	مبيد عشبى
Herbivores	كائنات تتغذى على النبات
Heterogenous	غير متجانس
Higher animal	حيوان راقى
Higly toxic	عالية السمية
Histological	نسيجي
Homogenous	متجانس
Humidity	رطوبة
Hydrogenation	إضافة الهيدروجين
Hydrolase	إنزيم تحلل مائى

Hydrolysis	تحلل مائى
Hydrolytic dealkylation	فقد الالكيل بالتحلل المالى
Hydrophilic	محب للماء
Hydrophobic	كاره للماء
Hydroxylation	عملية الهيدروكسلة
Hyper extension	تمدد غير طبيعى
Hyperactivity	فرط النشاط
Hyperglycemia	إرتفاع السكر فى الدم
Hyperthyrodism	فرط إفراز الغدة الدرقية
Hypocalcemia	نقص الكالسيوم
Hypothyrodism	إنخفاض إفراز الغدة الدرقية

I

Illumination	الضوء
Immersion	غمر
Immobilizing effect	تأثير محدث للشلل
Immunity	مناعة
Immunosuppressor	مثبط للمناعة
Impermeable	غير قابل للنفاذ
Impulse	تيار عصبى
In vitro	خارج الجسم
In vivo	داخل الجسم
Inbred strain	سلاله طبيعية
Incidental	عارض
Incoordination	عدم التوافق
Independent joint action	تأثير مستقل للفعل المشترك
Independent system	نظام مستقل
Inducer	مادة محثة
Induction	حث
Industrial toxicology	علم السمية الصناعية
Inhibition	تثبيط
Initiator	عامل بادىء
Injection	حقن
Insecticide	مبيد حشرى
Intake	تناول
Intoxication	تسمم
Intraarterial	الحقن فى الشريان
Intraaural	الحقن فى الأذن
Intracerebral	الحقن فى المخ
Intracervical	الحقن فى العنق
Intraduodenal	الحقن فى الأمعاء الدقيقة

Intramolecular	خارج الجزىء
Intramuscular	الحقن فى العضلات
Intraperitnoneal	الحقن فى وعاء البطن
Intratracheal	الحقن فى القصبة الهوائية
Intravenous	الحقن فى الوريد
Intrinsic factor	عامل داخلى
Involuntary muscle	عضله لا إراديه
Irritability	هياج
Isomerization	متماثل

J

Jugular vein	وريد وداجى

K

Knock down resistance (Kdr)	مقاومة الصدمة الصارعة
Knockdown	صدمه صارعه

L

Lacrimation	تدميع
Lag period	فترة تباطؤ
Lake trout	سمك البحيرات
Latent period	فترة خمول
Laxatives	ملينات
$LC_{٥٠}$	التركيز النصفى القاتل
$LD_{٥٠}$	الجرعة النصفية القاتلة
Least square method	طريقة المربعات الصغرى
Leptokurtis frequency curve	منحنى تكرارى مدبب
Leukemia	سرطان الدم
Leukocyte	كرات دم بيضاء
Licking	لعق
Limiting factor	عامل محدد
Lipophilic	محب للدهون
Liposolubility	قابل للذوبان فى الدهون
Liver carcinoma	ورم خبيث بالكبد
Log-dose probit line	خط لوغاريتم الجرعة-الإحتمال
Lower extremities	أطراف خلفية
$LT_{٥٠}$	الزمن النصفى القاتل
Lymphocyte	خلية ليمفاوية
Lymphomas	أورام ليمفاوية

M

Maintenance	صيانة – حفظ
Major gene	جين سائد
Malignancy	ورم خبيث

Mallard	طائر البط البرى
Mammalian	ثدى
Management by Moderation	إدارة بالإعتدال
Management by Multiple attack	إدارة بالهجوم المتعدد
Management by Saturation	إدارة بالتشبع
Management of resistance	إدارة المقاومة
Management	إدارة
Marker	معلم
Mechanism	آلية
Mediator	وسيط
Membrance electric potential	جهد كهربى للغشاء
Metabolic activity	نشاط تمثيلى
Metabolic behavior	سلوك تمثيلى
Metabolic inhibitor	مثبط تمثيلى
Metabolism	تمثيل
Metabolite	ناتج تمثيل
MFO	إنزيم الأوكسيديز مختلط الوظيفة
Micro applicator	جهاز المعاملة الدقيق
Microcontaminant	ملوث دقيق
Microorganism	كائن حى دقيق
Micropipette	ماصة دقيقة
Microsomal enzyme	إنزيم ميكروسومى
Microsyringe	محقق دقيق
Miosis	إفراز المخاط
Mixed function oxidase	إنزيم الأوكسيديز مختلط الوظيفة
Mixture	مخلوط
MLD	الجرعة الوسطية
Mode of action	طريقة الفعل
Mode of entry	طريقة الدخول
Moderately toxic	متوسطة السمية
Moribund	إحتضار
Mortality	موت
Motionless	ساكنه
Motor nerve	عصب حركى
Movement	حركة
Multiple	متعدد
Multiresistance	مقاومة متعددة
Muscarinic effect	تأثير مسكرينى
Muscular fibrillation	تليف عضلى
Muscular spasm	تقلص عضلى

Muscular twitching	إرتعاش عضلى
Muscular weakness	ضعف العضلات
Mutagen	عامل مطفر
Mutagenicity	إحداث الطفرات
Mutation	طفرة
Myocardium	عضلة القلب
Myolysis	تحلل عضلى

N

Narcotic	مخدر
Nasopharynx	حاجز أنفى
Natural food	غذاء طبيعى
Natural mortality	موت طبيعى
Nausea	غثيان
Necrosis	تقرح
Negative coefficient temperature	معامل حرارى سالب
Negative skewness	إلتواء سالب
Negatively correlated resistance	إرتباط سلبى للمقاومة
Nematocide	مبيد نيماتودى
Nephron	وحده كلوية
Nerve poison	سم عصبى
Nerve sheath	غلاف عصبى
Nervotoxicant	سم عصبى
Neuro active agent	عامل نشط على الأعصاب
Neuromuscular junction	إتصال عصبى عضلى
Neurotoxic esterase	إستريز سام عصبى
Neurotoxic protein	بروتين سام عصبى
Neurotransmitter	ناقل عصبى
Nicotinic effect	تأثير نيكوتينى
No observable effective level (NOEL)	جرعة غير مؤثرة
No-effect level (NEL)	مستوى لا يحدث تأثير
Nonenzymatic	لا إنزيمى
Nonsorptive	غير قادر على الإمتصاص
Nonsynthetic process	عمليه غير تخليقية
Nonvital cell	خليه غير حيوية
Normal curve	منحنى معتدل
Normal frequency curve	منحنى تكرارى معتدل
Nucleophilic agent	عامل محب للنواه

O

Observed mortality	موت ملاحظ

Occupational	مهنى
Occupational exposure	تعرض مهنى
Ocular	وضع الماده فى العين
Ointment	مرهم
Omnivores	مترممات
Oncogenic agent	محث للسرطان
Organ	عضو
Osteomas	سرطان بالعظام
Oxidation	أكسده
Oxidative degradation	تحلل تأكسدى
Oxidative phosphorylation	فسفرة تأكسدية

P

Paralysis	شلل
Partial dominance	سيادة غير كاملة
Partition coefficient	معامل الفصل
Partitioning properties	خصائص الإحتجاز
Parturation	بعد المخاض
Pathological	مرضى
Penetration	نفاذ
Peregrine falcon	صقر جوال
Peripheral nervous system	جهاز عصبى طرفى
Permeability	نفاذية
Permissible	مسموح به
Persistence	ثبات
Pesticide	مبيد آفات
Phagocyte	خلايا ملتهمه
Phagocytic	إبتلاع
Pharmacodynamics	ديناميكية العقاقير
Pharmacokinetic	حركة صيدلانية
Pharmacology of insecticides	علم صيدلانية المبيدات الحشرية
Pharmacology	علم العقاقير
Pheasant	طائر الحجل
Phosphatase	إنزيم الفوسفات
Phosphodiesterase	إنزيم الفوسفات ثنائى الإستريز
Phosphorylation	فسفرة
Photo	ضوئى
Photodechlorination	فقد الكلور بفعل الضوء
Photodecomposition	تحلل ضوئى
Photolytic	تحلل ضوئى
Photosensitizer	مادة حساسة للضوء

Physical poison	سم طبيعى
Physiological adaptation	تأقلم فسيولوجى
Phytoplankton	هائمات نباتية
Placenta	مشيمة
Placental barrier	حاجز مشيمى
Plasticizer	ملين للبلاستيك
Platykurtis frequency curve	منحنى تكرارى مفلطح
Poison	سم
Polar	قطبى
Polarity	قطبية
Polarization	استقطاب
Pollutant	مادة ملوثة
Pollution	تلوث
Polycondensation	تكثيف متعدد
Polymerization	بلمرة
Population density	معدل التزاحم
Pore canal	قناة ثقبية
Positive skewness	إلتواء موجب
Positive temperature coefficient	معامل حرارى موجب
Post -adaptation	ما بعد الأقلمة
Postganglionic axon	محور ما بعد العقده العصبية
Post-mortem	بعد الوفاة
Postsynaptic	ما بعد الاشتباك العصبى
Post-treatment temperature	حراره ما بعد المعاملة
Potentiation	تقوية
Potentiometric	تقدير درجة تركيز أيون الإيدروجين
Potter tower	برج پوتر
Practically nontoxic	عمليا غير سامة
Pre adaptation	ما قبل الأقلمة
Precipitation	ترسيب
Precision Dusting	تعفير دقيق
Prediction	تنبوء
Preganglionic axon	محور ما قبل العقده العصبية
Preliminary test	إختبار أولى
Presynaptic	ما قبل الاشتباك العصبى
Pre-treatment temperature	حرارة ما قبل المعاملة
Primary target	هدف أولى
Primates	حيوانات رئيسية
Procuticle	جليد أولى
Prodromal phase	حركات رفع البطن المتكرر

Proliferation	تفرع
Promotor assay	تقيم المحفز
Promotor	محفز
Pronghorn antelope	بقر وحشى
Properties	خصائص
Prostation	إنهيار جسدى
Prostration	تعب
Proteolytic action	فعل هادم للبروتين
Proteolytic enzyme	إنزيم هادم للبروتين
Protoplasmic poison	سم بروتوبلازمى
Pseudo cholinesterase	كولين إستريز كاذب (البلازما)
Pseudoagonists	مضاد غير حقيقى
Pseudocholinesterase	كولين إستريز كاذب
Pulmonary carrinoma	ورم خبيث بالرئة

Q

Quantal response	إستجابة كمية
Quantitative response	إستجابة كمية

R

Radiometric	تقدير إشعاعى
Radiotracer technique	طريقة تتبع الأثر الإشعاعى
Reaction	تفاعل
Reactivation	إستعادة النشاط
Rearrangement	إعادة ترتيب
Recalcification	إعادة التكلس
Recessive	متنحى
Recombination	إعادة خلط
Recovery	شفاء
Rectal	المعامله خلال المستقيم
Rectified	تصحيح
Red cell cholinesterase	كولين إستريز كرات الدم الحمراء
Redistribution	إعادة توزيع
Reduction	إختزال
Reductive dechlorination	فقد الكلور بالإختزال
Reductive dehalogenation	فقد الهالوجين الإختزالى
Refugia	ملاجىء – أكمنة
Regression line	خط إنحدار
Regulator gene	چين منظم
Relative potency	كفاءةٍ نسبية
Relatively harmless	نسبياً عديمة الضرر
Release	إنطلاق

Renal barrier	حاجز كلوى
Reoxidation	إعادة الأكسدة
Repetitive discharge	تكرار الشحنات
Repetitive firing	تكرار الإطلاق
Replicate	مكرر
Reproduction toxicity	سمية على التكاثر
Reservoir	مخزن
Residual film	فيلم متبقى
Residue	متبقى
Resistance	مقاومة
Respiratory paralysis	شلل تنفسى
Respiratory poison	سم تنفسى
Response	إستجابة
Resting potential	جهد الراحة
Resting stage	فترة الخمول
Restlessness	عدم الهدوء
Reversible	عكسى
Reversion of resistance	إنعكاس المقاومة
Ring hydroxylation	هيدروكسلة الحلقة
Risk	خطر
Rotation theory	نظرية الدوران
Rotation	دورة
Rough – legged hawk	صقر
Route	مسار

S

Safe use	إستخدام آمن
Safety factor	عامل الأمان
Safety	أمان
Salamanders	ضفدعيات
Saline laxative	ملح ملين
Saliva	لعاب
Salivation	سيولة اللعاب
Sandwitch technique	طريقة الساندويتش
Saponification	عملية تصبن
Scarping	كشط
Scintillation	وميض
Sclerotization	تصلب
Secretion	إفراز
Selection pressure	ضغط إنتخابى
Selectivity	إختيارية

Semilipophilic	نصف محبه للدهون
Sensitive	حساس
Sensory receptor	مستقبل حسى
Sex	جنس
SGOT	إنزيم كبدى
SGPT	إنزيم كبدى
Shell gland	غدة القشرة
Side chain	سلسله جانبية
Similar joint action	تأثير مشابه للفعل المشترك
Simple reflex arc	قوس إنعكاس بسيط
Size	حجم
Skewness frequency curve	منحنى تكرارى ذو إلتواء
Slide – dip technique	طريقة غمر السطح
Slightly toxic	ضعيفة السمية
Slope	ميل
Slugs	بزاقات
Smooth endoplasmic reticulum	شبكة إندوبلازمية ناعمة
Sodium pump	مضخه الصوديوم
Somatic system	جهاز جسمى
Song thrushes	طيور مغرده
Spinal cord	حبل شوكى
Split	إنشطار
Spontaneous	ذاتى
Spray tower	برج رش
Spray	رش
Sprayed surface	رش السطح
Stablization	ثبات
Stage specificity	تخصص الطور
Stage	طور
Static	ثابت
Steepness	أكثر إنحداراً
Stimulant	منبه
Stimulation	تنبيه
Stock solution	محلول أصلى
Stomach poisn	سم معدى
Storage	تخزين
Strain	سلالة
Subchronic	تحت مزمن
Subcutaneous	الحقن تحت الجلد
Substitution	إستبدال

Subtle effect	تأثير خبيث
Sucker	كائن حى ماص
Supernatant	راشح
Supersensitive	فرط الحساسية
Survey	حصر
Susceptible strain	سلاله حساسه
Suspected	مشتبه
Sweating	إفراز العرق
Swelling	إنتفاخ
Sympathoadernergic activity	نشاط ذاتى لغدة الأدرينال
Symptom	عرض
Symptomatology	علم الأعراض
Synapse	مركز إشتباك عصبى
Synaptic gab	فجوه الاشتباك العصبى
Synergism	تنشيط
Synergist	ماده منشطه
Synergistic ratio	نسبة التنشيط
Synoptic survey	حصر إجمالى
Synthesis	تخليق
Synthetic process	عملية تخليقية
Synthetic reaction	تفاعل تخليقى
Systole	إنقباض

T

Tanning	دبغ
Temperature of testing	حرارة الإختبار
Temporary paralysis	شلل مؤقت
Teratogenic expression	تعبير عن تشوه خلقى
Teratogenic	ميل لإحداث تشوه خلقى
Teratogenicity	تشوهات خلقية
Terrestrail	أرضى
Thermal	حرارى
Threshold value	حد حرج
Thyroid gland	غدة درقية
Tissue	نسيج
Tolerance level	حد الأمان
Tolerance	أمان – تحمل
Tonic	تصلب الأطراف
Topical application	معاملة قمية
Toxaphore	جزء سام
Toxicant	ماده سامة

Toxicity index	دليل السمية
Toxicity	سمية
Toxicology	علم السمية
Tranquilization	حالة الهدوء
Translocation	إنتقال
Transport	إنتقال
Treatment	معاملة
Tremor	إرتعاش
Tremulousness	إرتجافات الجسم الكلى والأطراف
Trihedral form	شكل ثلاثى الهيدرا
Trout	سمك السلمون
True cholinesterase	كولين إستريز حقيقى
Tumorigenic	ميل لتكوين الورم
Tumorigenicity	تأثير ورمى

U

UDPGA	حمض الجلوكورنيك ثنائى الفوسفات
Uncoupler	غير قابل للتزاوج
Untreated check	مقارنة
Urinary retention	إحتباس بولى
Urination	إفراز البول المفرط

V

Vaporization	طريقة التبخير
Vegetarians	آكلى النبات
Veterinary Toxicology	علم السمية البيطرى
Vigor tolerance	تحمل فائق
Violent tremor	إرتعاش عنيف
Viscera	أحشاء
Vital	حيوى
Volatilization	تطاير
Voluntary muscle	عضله إرادية
Vomiting	قىء
Vulnerable point	نقطة ضعف

W

Washing	غسيل
Wax	شمع
Weanling	مفطومه (بعد الرضاعه)
Weight	وزن
Weighting points	طريقة النقط المرجحة
WHO	منظمة الصحة العالمية
Wildlife	حياه بريه

X

Xenobiotic	مركب غريب

Y

Yellow perch	سمك نهرى

Z

Zero tolerance	الحد الآمن صفر
Zooplankton	هائمات حيواني